



TESE DE DOUTORAMENTO

# **FACTORES DE RISCO NA APARICIÓN DA DOR: METAANÁLISE E ESTUDO DE COHORTES**

Jesús Prego Domínguez

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA  
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN  
MEDICINA PREVENTIVA E SAÚDE PÚBLICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2021





## DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Factores de risco na aparición da dor: metaanálise e estudo de cohortes

D. Jesús Prego Domínguez

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1. *A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.*
2. *De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.*
3. *A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.*
4. *Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.*

*En Santiago de Compostela, ... de ..... de 2021*

Asdo. Jesús Prego Domínguez







## **AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE**

### **FACTORES DE RISCO NA APARICIÓN DA DOR: ME- TAANÁLISE E ESTUDO DE COHORTES.**

**D./Dna. El Bahi Takkouche Souilamas**

**D./Dna. Nicola Orsini**

**INFORMAN:**

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. Jesús Prego Domínguez, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base a modalidade Monográfica con Reprodución de Publicacións, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, ... de ..... de 2021



## AGRADECEMENTOS

Ós meus pais e meus avós, por demostrarme co seu exemplo o valor do traballo e o sacrificio. Sen ambos, nunca podería ter chegado este momento na miña vida.

A Nicola Orsini e o persoal do Departamento de Saúde de Estocolmo, pola súa acollida e o seu apoio durante a miña estancia no Karolinska Institutet. Sen eles, non tería sido posible a realización desta tese.

Ó meu profesor e mestre, Bahi Takkouche, por confiar en min, inspirarme e transmitirme o seu amor pola epidemioloxía e a Saúde Pública; e polo esforzo, apoio e constancia que puxo dende o primeiro día na miña formación como investigador.



## RESUMO

A dor crónica representa un problema de Saúde Pública, con importantes repercusións na calidade de vida dos individuos e un enorme impacto económico e sanitario a nivel global. Non comezou a ser considerada coma unha entidade patolóxica por si mesma ata fai pouco máis dunha década, polo que o coñecemento fisiopatolóxico e a abordaxe clínica son aínda considerablemente limitados. Ata a data, varios factores de risco foron estudados, mais, con todo, a maior parte da investigación está referida a trastornos relacionados coa dor, e non á dor crónica considerada coma unha entidade por si mesma. Estas limitacións levan a que exista un escaso coñecemento sobre as medidas eficaces para previr a aparición e o empeoramento da dor crónica. Debido a isto, formulamos unha investigación destinada a estudar a relación entre os factores sociais (nivel socioeconómico, cargas familiares e cargas laborais) e a aparición e empeoramento da dor crónica.

Na revisión sistemática e metaanálise que realizamos, os resultados mostran un maior risco de desenvolver dor crónica entre os individuos con nivel socioeconómico baixo e intermedio. Esta asociación é máis pronunciada entre os individuos de nivel socioeconómico baixo, e dáse en tódolos síndromes de dor crónica estudados. Ademais, tanto o nivel socioeconómico coma as cargas familiares e laborais están asociadas á aparición da dor crónica, unha relación na que o sexo actúa coma factor modificador deste efecto. Por último, o nivel socioeconómico alto aumenta o risco de que a dor empeore moderadamente, pasando de ser dor non crónica e localizada, a dor crónica e/ou extensa. En cambio, non ten influencia sobre un empeoramento grave da dor, que incorpore síntomas somáticos e sufrimento psicolóxico.

## RESUMEN

El dolor crónico representa un problema de Salud Pública, con importantes repercusiones en la calidad de vida de las personas y un enorme impacto económico y sanitario a nivel mundial. No empezó a ser considerada una entidad patológica por derecho propio hasta hace poco más de una década, por lo que el conocimiento fisiopatológico y el abordaje clínico aún son considerablemente limitados. Hasta la fecha se han estudiado varios factores de riesgo, pero, sin embargo, la mayor parte de la investigación está relacionada con los trastornos relacionados con el dolor y no con el dolor crónico considerado como una entidad en sí misma. Estas limitaciones conducen a una falta de conocimiento sobre las medidas efectivas para prevenir la aparición y el empeoramiento del dolor crónico. Por ello, formulamos una investigación orientada a estudiar la relación entre los factores sociales (nivel socioeconómico, cargas familiares y cargas laborales) y la aparición y agravamiento del dolor crónico.

En la revisión sistemática y el metanálisis que realizamos, los resultados muestran un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico entre las personas con un nivel socioeconómico bajo e intermedio. Esta asociación es más pronunciada entre los individuos de nivel socioeconómico bajo y se presenta en todos los síndromes de dolor crónico estudiados. Además, tanto el nivel socioeconómico como la carga familiar y laboral se asocian a la aparición del dolor crónico, relación en la que el sexo actúa como factor modificador de este efecto. Finalmente, el nivel socioeconómico alto aumenta el riesgo de que el dolor empeore moderadamente, desde un dolor no crónico y localizado hasta un dolor crónico y/o extenso. Por el contrario, no influye en un empeoramiento grave del dolor, que incorpore síntomas somáticos y sufrimiento psicológico.

## ABSTRACT

Chronic pain represents a major Public Health issue, which exerts a significant repercussion on quality of life, and dramatic economic and health impacts. Notwithstanding, chronic pain only began to be considered as a condition in its own right over a decade ago. Therefore, the pathophysiological knowledge and clinical management are still considerably limited. To date, several risk factors have been assessed, but, in general, this assessment is limited to pain-related disorders, and not to chronic pain as an independent condition. This limitation led to a lack of knowledge on effective measures to prevent the occurrence and worsening of chronic pain. Therefore, we assessed the relation between social factors (socioeconomic status, household load, and job strain) and the onset and worsening of chronic pain.

In the systematic review and meta-analysis we carried out, the results show an increased risk of chronic pain occurrence among people with low and intermediate socioeconomic status. This association is more pronounced among individuals with low socioeconomic status and is observed in all chronic pain syndromes. Furthermore, our results show that sex is an effect modifier of this association of socioeconomic status with chronic pain occurrence. Finally, higher socioeconomic status increases the risk of mild worsening of pain, from non-chronic, localized pain to chronic and/or spread pain. However, socioeconomic status does not seem to be related with severe worsening of pain, which involves somatic symptoms and psychological distress.





## LISTAXE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AP:** Proporción Atribuible (Atributable Proportion).
- ASA:** Sociedade Americana de Anestesia (American Association of Anesthesia).
- AVAD:** Anos de Vida Axustados por Discapacidade.
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades.
- COMT:** Catecol-O-Metiltransferasa.
- CVRS:** Calidade de Vida Relacionada coa Saúde.
- CWP:** Dor crónica xeneralizada (Chronic Widespread Pain).
- DAG:** Diagrama de Gráficos Acíclicos.
- DC:** Dor Crónica.
- DM:** Diferenza de Medias.
- DME:** Diferenza de Medias Estandarizada.
- EC:** Ensaio Clínico.
- ECNIIR:** Electroestimulación Cortical Non Invasiva de Impedancia Reducida.
- EEC:** Estimulación Electroterapéutica Cranial.
- EPOC:** Enfermidade Pulmonar Obstrutiva Crónica.
- EMA:** Avaliación Ecolóxica Momentánea (Ecologic Momentary Assessment).
- EMTr:** Estimulación Magnética Transcranial Repetitiva.
- ETCD:** Estimulación Transcranial con Corrente Directa.
- ETRA:** Estimulación Transcranial de Ruído Aleatorio.
- EQ-5D:** EuroQol 5 Dimensions Questionnaire.
- GHQ-12:** 12-item General Health Questionnaire.
- GWAS:** Genome-Wide Association Studies.

**HPA:** Eixo Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal.  
**HR:** Hazard Ratio  
**IC:** Intervalo de Confianza.  
**IASP:** International Association for the Study of Pain.  
**IMC:** Índice de Masa Corporal.  
**IRR:** Razón de Taxas de Incidencia (Incidence Rate Ratio).  
**NRS:** Numerical Rating Scale  
**MICE:** Imputación Múltiple por Ecuacións Encadeadas (Multiple Imputation by Chained Equations).  
**OMS:** Organización Mundial da Saúde.  
**OR:** Odds Ratio.  
**PIB:** Produto Interior Bruto.  
**RERI:** Exceso de Risco debido á Interacción (Relative Excess Risk due to Interaction).  
**RMF:** Resonancia Magnética Funcional.  
**RR:** Razón de Riscos (Risk Ratio).  
**SES:** nivel socioeconómico (Socio-Economic Status).  
**SPHC:** Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo (Stockholm Public Health Cohort)  
**TAC:** Terapia de Aceptación e Compromiso.  
**TCC:** Terapia Cognitivo-Conductual.  
**TENS:** Transcutaneal Electrical Nerve Stimulation (estimulación eléctrica nerviosa subcutánea).  
**TIC:** Tecnoloxías da Información e da Comunicación.  
**VAS:** Escala Analóxica Visual (Visual Analogic Scale).  
**VRS:** Escala de Puntuación Verbal (Verbal Rating Scale).

## ÍNDICE

Resumo .....	9
Listaxe de abreviaturas e siglas .....	13
1. Introducción .....	19
1.1. Introducción.....	19
1.2. Prevalencia .....	21
1.3. Incidencia .....	22
1.4. Impacto económico da dor crónica .....	22
1.5. Factores de risco da dor crónica .....	24
1.5.1. Factores non modificables .....	24
1.5.1.1. Idade.....	24
1.5.1.2. Sexo .....	24
1.5.1.3. Etnia .....	25
1.5.1.4. Factores xenéticos.....	25
1.6. Factores modificables.....	26
1.6.1. Sociodemográficos.....	26
1.6.1.1. Nivel socioeconómico.....	26
1.6.1.2. Emprego e factores laborais .....	26
1.6.2. Hábitos e estilo de vida.....	27
1.6.2.1. Alcol e tabaco .....	27
1.6.2.2. Dieta .....	27
1.6.2.3. Exercicio físico .....	28

1.6.2.4.	Exposición solar e vitamina D. ....	28
1.6.3.	Factores clínicos .....	29
1.6.3.1.	Episodios de dor aguda.....	29
1.6.3.2.	Procedementos cirúrxicos.....	29
1.6.3.3.	Saúde mental .....	30
1.6.3.4.	Multi-morbilidade. ....	30
1.6.3.5.	Obesidade .....	31
1.6.3.6.	Sono.....	31
1.6.4.	Factores psicosociais.....	32
1.6.4.1.	Historia persoal de abuso ou violencia. .	32
1.6.4.2.	Actitudes, crenzas e estratexias de afrontamento. ....	32
1.7.	Fisiopatoloxía da dor crónica. ....	34
1.7.1.	Sensibilización periférica e central. ....	34
1.7.2.	Modulación cerebral da dor crónica .....	35
1.8.	Diagnóstico da dor crónica. ....	36
1.9.	Control da dor crónica.....	39
1.9.1.	Tratamento non farmacolóxico.....	40
1.9.2.	Tratamento farmacolóxico.....	42
1.9.3.	Tratamento cirúrxico.....	44
2.	Proposta de investigación .....	47
2.1.	Relación entre nivel socioeconómico e dor crónica. ....	47
2.2.	Relación entre dor crónica e factores sociais. ....	48
2.3.	Relación entre nivel socioeconómico e empeora- mento da dor crónica. ....	50
3.	Obxectivos .....	53
4.	Métodos.....	55
4.1.	Relación entre nivel socioeconómico e dor crónica. ....	55
4.1.1.	Estratexia de pescuda .....	55
4.1.2.	Criterios de inclusión dos estudos.....	56
4.1.3.	Extracción de datos .....	56

4.1.4.	Avaliación da calidade dos estudos .....	57
4.1.5.	Análise estatística .....	57
4.2.	Relación entre dor crónica e factores sociais .....	59
4.3.	Poboación do estudo e cuestionario .....	59
4.3.1.	Definición do desenlace .....	60
4.3.2.	Definición de exposición .....	60
4.3.3.	Control da confusión.....	62
4.3.4.	Análise estatística.....	62
4.3.5.	Análises de robustez .....	63
4.4.	Relación entre nivel socioeconómico e empeora- mento da dor crónica .....	64
4.4.1.	Avaliación da exposición .....	64
4.4.2.	Avaliación do desenlace .....	65
4.4.3.	Gradación do empeoramento da dor .....	66
4.4.4.	Control da confusión.....	66
4.4.5.	Análise estatística.....	66
5.	Resultados.....	69
5.1.	Relación entre nivel socioeconómico e dor crónica .....	69
5.2.	Nesgo de publicación .....	83
5.3.	Relación entre dor crónica e factores sociais .....	84
5.4.	Relación entre nivel socioeconómico e empeora- mento da dor crónica. ....	92
6.	Discusión .....	97
6.1.	Relación entre nivel socioeconómico e dor crónica .....	97
6.2.	Relación entre dor crónica e factores sociais. ....	101
6.3.	Relación entre nivel socioeconómico e empeora- mento da dor crónica. ....	105
7.	Conclusións .....	109
8.	Bibliografía.....	111

Anexo I: Artigos publicados a partir desta tese .....	139
Anexo II: Artigo da metaanálise sobre nível socioeconómico e dor crónica .....	143
Anexo III: Artigo sobre factores sociais e dor crónica .....	161
Anexo IV: Artigo sobre nível socioeconómico e empeoramento da dor crónica.....	191



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. INTRODUCCIÓN

A dor representa un dos motivos de consulta máis comúns de consulta ó médico, e posúe unha natureza dual. Na tradición médica, o rol primordial da dor é a dun “sintoma de algo”, indicativo dunha enfermidade subxacente que debe ser estudada, diagnosticada e curada. Ó mesmo tempo, tamén representa unha afección médica en si mesma, un trastorno que debe ser coidado e tratado, o que proporcionará alivio ó paciente e satisfacción ó médico; mais sempre se acentúa a importancia do diagnóstico da enfermidade causante do sintoma (p. ex. a dor torácica suxestiva de infarto de miocardio) e da acción dirixida a tratar a ameaza que esta representa para a saúde.

A dor crónica defínese coma aquela dor “que persiste máis aló do tempo normal de curación”,<sup>1</sup> e que polo tanto carece da función indicadora dun problema agudo ó que se asocia á nocicepción. Esta concepción da dor é doada de aplicar no caso de, por exemplo, a dor que persiste tras unha intervención cirúrxica ou unha cefalea con causa orgánica, pero máis complicada no caso de, por exemplo, afeccións musculoesqueléticas ou reumatolóxicas. Así, nun principio adoptouse un marco puramente temporal para esta definición, definíndose a dor crónica coma “dor que persiste por máis de 3 meses”.<sup>2</sup>

De xeito similar ó que ocorre coa dor aguda, a consideración da dor crónica coma a consecuencia dunha lesión ou enfermidade orixinaria ou subxacente conduciu a que clasicamente fose considerada máis coma

un síntoma que coma unha entidade patolóxica en si mesma. En parte, isto levou a que fose subestimada coma problema económico e de saúde pública, escasamente investigada dende o punto de vista clínico e epidemiolóxico e, en última instancia, infratratada e subestimada a nivel asistencial, o que chegou a ser sinalado coma un problema sanitario global.<sup>3</sup>

Con todo, esta visión foi moi discutida e debatida pola comunidade científica, principalmente dende a última década do século XX. Así, a consideración da dor crónica coma unha enfermidade por si mesma gañou peso nas dúas últimas décadas, principalmente pola súa relevancia para a saúde pública; a súa sintomatoloxía específica asociada, que causa un grande impacto no estado de saúde dos individuos; e a profundización no coñecemento dos seus mecanismos neurofisiolóxicos, sobre todo a partires das achegas de varios relevantes estudos de neuroimaxe funcional da última década.<sup>4</sup> Coma consecuencia, na última edición da Clasificación Internacional de Enfermidades (CIE-11)<sup>5</sup> a dor crónica foi definida coma unha entidade en si mesma, integrando algúns trastornos, coma a fibromialxia ou a dor lumbar inespecífica, que deben ser considerados coma enfermidades por si mesmas, e etiquetadas coma “dor crónica primaria”; e outras coma a dor neuropática ou a dor postcirúrxica que, polo menos nun principio, son consideradas coma consecuencia dunha enfermidade ou lesión subxacente primaria, e etiquetadas coma “dor crónica secundaria”. Asemade, foron engadidas á definición dos síndrome de dor crónica aspectos coma a intensidade da dor ou a afectación psicolóxica e social, ademais do criterio temporal orixinario.<sup>6</sup>

Nesta mesma liña, recentemente propúxose en España, dende sociedades científicas coma a Sociedade Española da Dor ou a Sociedade Española de Médicos de Atención Primaria unha reforma tanto dos circuitos asistenciais coma do programa formativo dos profesionais sanitarios de Atención Primaria e especializada. Entre as reformas propostas, reclamaron reforzar a atención multidisciplinar á dor crónica, a formación específica en dor dos estudantes de grado, a rotación dos médicos de familia nas unidades especializadas en tratamento da dor ou a formación dos especialistas no manexo da dor en Atención Primaria durante a residencia, entre outras.<sup>7</sup>



Considerada coma unha entidade en si mesma, a dor crónica representa un notable problema de saúde pública a nivel global: no informe de 2017 sobre a carga mundial de morbilidade da Organización Mundial da Saúde (OMS), as dúas principais causas de perda de anos de vida axustados por discapacidade (AVAD) para ambos sexos foron os dous principais síndrome asociadas á dor crónica, a dor lumbar e a cefalea. Ademais, entre os 10 principais factores contribuíntes a este indicador atópanse trastornos estreitamente ligados á dor crónica, coma a depresión, a diabetes, as enfermidades respiratorias, os trastornos musculoesqueléticos ou a dor cervical.<sup>8</sup> Asemade, trátase dun problema que afecta en maior medida ás poboacións máis desfavorecidas, nas que estudos recentes atoparon unha prevalencia e discapacidade asociada á dor crónica que chegan a duplicar as dos países máis desenvolvidos.<sup>9</sup>

Por todo isto, consideramos moi relevante estudar a relación entre a dor crónica, abordada coma unha enfermidade en si mesma, e a súa relación cos factores sociais máis destacados, como son o nivel socioeconómico, o entorno familiar ou as condicións laborais; a fin de profundar no coñecemento desta afección que hoxe en día representa un verdadeiro e perentorio problema de saúde pública.

## **1.2. PREVALENCIA**

A enquisa sobre dor crónica máis extensa realizada ata a data a nivel europeo estimou unha prevalencia da dor crónica moderada ou grave no continente europeo dun 19%, cun rango que varía dende un 12% no caso de España, ata un 30% no caso de Noruega. Esta enquisa tamén revelou que a porcentaxe de individuos con dor grave en España está entre as máis altas do continente, un 44%.<sup>10</sup> Un estudo máis recente levado a cabo na poboación española achou unha prevalencia de dor crónica dun 16,6% entre a poboación xeral,<sup>11</sup> mentres que outra enquisa realizada a nivel europeo atopou unha prevalencia de dor (crónica e non crónica) que alcanza un 40,96% no caso da dor lumbar en España.<sup>12</sup> No caso de Suecia, unha revisión sistemática recente estimou unha prevalencia de dor crónica moderada e severa dun 18%.<sup>13</sup> Revisións sistemáticas de estudos levados a cabo en países de baixo e intermedio nivel económico

estimaron unha prevalencia similar, con cifras entre o 18 e o 33%,<sup>9, 14</sup> mentres que unha enquisa poboacional en Estados Unidos achou unha prevalencia de dor crónica dun 30,7%.<sup>15</sup>

Cabe destacar que a gran maioría dos estudos mencionados reportan unha maior prevalencia entre mulleres e individuos cun e nivel socioeconómico baixo; unha importante frecuencia asociada de discapacidade laboral ou social; así coma unha grande porcentaxe de individuos insatisfeitos co tratamento e a atención sanitaria recibida. Asemade, é importante sinalar que a consistencia entre cifras de prevalencia é maior entre aqueles estudos que utilizaron ferramentas prospectivas<sup>10, 11, 15</sup> que naqueles que as estimaron mediante a revisión de estudos previos<sup>9, 13, 14</sup>; así coma naqueles que utilizaron definicións máis restritivas de dor crónica<sup>10, 11, 13-15</sup> respecto ós que utilizaron unha definición máis xenérica.<sup>9, 12</sup>

### **1.3. INCIDENCIA**

Dadas as características da dor crónica, cun patrón episódico e un inicio frecuentemente progresivo, que leva a que os individuos con frecuencia non recorden o primeiro episodio ou non consulten co médico nun principio, é difícil levar a cabo estudos de casos incidentes. Isto, unido á escasa investigación epidemiolóxica neste ámbito, tal e como se comentou na introdución, fixo que existan escasos estudos lonxitudinais que reporten incidencia de dor crónica. Non obstante, nun estudo poboacional levado a cabo no Reino Unido, estimouse unha incidencia anual de dor crónica dun 8,3%.<sup>16</sup> Outro estudo de cohortes, levado a cabo nunha mostra de 1141 individuos, representativa da poboación sueca maior de 65 anos, atopou unha incidencia anual dun 5,3%.<sup>17</sup>

### **1.4. IMPACTO ECONÓMICO DA DOR CRÓNICA**

Diversos estudos realizados ata a data coinciden en sinalar o elevado impacto económico que representa a dor crónica, tanto en custos directos coma indirectos.

Un estudo levado a cabo nos Estados Unidos, e que abordou tanto os custos directos (atención sanitaria directa e indirecta) coma indirectos

(perda de produtividade laboral) da dor crónica, estimou uns custos anuais entre 560 e 635.000 millóns de dólares anuais en 2010. Isto supón unha cifra superior á do custo anual do cancro e as enfermidades cardiovasculares en conxunto, e moi por riba do custo anual doutras enfermidades como a diabetes ou as enfermidades respiratorias.<sup>18</sup>

No contexto europeo, un estudo realizado en Suecia a partires de datos sanitarios e administrativos de case 840.000 pacientes con diagnósticos relacionados con dor crónica da zona sur occidental do país, e que valorou tanto gastos sanitarios coma custos laborais e produtivos, achou un gasto anual de 32 millóns de euros, equivalente a unha décima parte do Produto Interior Bruto (PIB) sueco en 2007.<sup>19</sup> Asemade, un estudo levado a cabo sobre unha mostra representativa da poboación portuguesa en 2010 estimou un custo anual de 4611,69 millóns de euros, equivalente ó 2,71% do PIB portugués nese mesmo ano. Neste mesmo estudo, destacou a elevada proporción de custos indirectos (57,3%), o que lles levou a facer énfase na importancia da prevención e xestión axeitada deste grupo de pacientes.<sup>20</sup>

Xa no noso país, un estudo multicéntrico de casos e controis levado a cabo na rexión de Barcelona, que estimou os custos sanitarios da atención a pacientes con dor crónica xeneralizada, achou que o custo sanitario anual, directo e indirecto, destes pacientes triplicaba ó dos controis.<sup>21</sup> Ademais, un estudo transversal levado a cabo nunha mostra representativa da poboación española en idade laboral atopou que case un terzo (31,6%) dos individuos colleran unha baixa laboral no último ano, o que equivalería a un 4,21% da poboación española.<sup>22</sup>

## **1.5. FACTORES DE RISCO DA DOR CRÓNICA**

### **1.5.1. Factores non modificables**

#### **1.5.1.1. Idade**

Varios estudos transversais e lonxitudinais atoparon que a prevalencia de dor crónica se incrementa coa idade, alcanzando unha estabilidade na idade adulta avanzada (50-65 anos), e que posteriormente diminúe na ancianidade.<sup>10, 16, 23</sup> Ademais, un estudo levado a cabo en 42 países europeos e unha revisión sistemática de estudos atoparon que a prevalencia de dor crónica entre adolescentes é similar a da idade adulta.<sup>24, 25</sup> Con todo, un estudo lonxitudinal levado a cabo en poboación maior de 50 anos non atopou relación entre a idade e a incidencia de novos casos de dor crónica. Este mesmo estudo tamén achou que a incidencia de dor crónica que interfere coas actividades da vida diaria aumenta coa idade.<sup>26</sup>

#### **1.5.1.2. Sexo**

A dor crónica afecta maioritariamente a mulleres. As mulleres presentan máis prevalencia de dor crónica e de dor crónica incapacitante en estudos transversais, tanto en Europa coma noutras rexións do mundo, independentemente do seu nivel de desenvolvemento.<sup>9, 10, 15</sup> En estudos lonxitudinais, tamén se atopou máis incidencia de dor crónica entre mulleres, así como máis risco de dor crónica primaria.<sup>17, 26, 27</sup> As mulleres tamén tenden a utilizar en maior medida o sistema sanitario para buscar tratamento para a súa dor.<sup>28</sup> Ademais, estudos clínicos mostraron que as mulleres teñen limiares máis baixos de dor e tendencia a unha maior acumulación temporal de dor, en comparación cos homes.<sup>29</sup>

### 1.5.1.3. Etnia

Un estudo levado a cabo no Reino Unido con máis de 500.000 persoas atopou menor prevalencia de dor crónica entre os individuos que se identificaron como caucásicos que entre os que se identificaron coma de raza negra, asiática ou mestiza (60.3%, 70,2, 71,8 e 66,3, respectivamente).<sup>30</sup> Ademais, noutro estudo reportouse máis prevalencia de dor crónica incapacitante entre individuos de raza negra (9,2 % vs 8,0).<sup>31</sup> Con todo, estes achados semellan estar relacionados con factores coma o nivel socioeconómico ou diferenzas na atención á dor crónica.<sup>32</sup>

### 1.5.1.4. Factores xenéticos

Ata a data coñécense polo menos 150 xenes asociados á dor crónica en humanos. Unha cifra que continúa aumentando, e que inclúe xenes relacionados coa inmunidade, neurotransmisión, mecanismos inflamatorios e a regulación do estrés, entre os que destacan os xenotipos COMT e OPRM.<sup>33</sup> Ademais, estudos de cohortes de familias extensas estimaron que a dor crónica grave é herdable polo menos un 30%, e que calquera tipo de dor crónica ten un 11% de compoñente hereditario.<sup>34</sup> Con todo, non se descubriu polo momento unha única variante que contribúa significativamente ó risco de desenvolver dor crónica, se non que semella que unha combinación de variantes incrementa o risco de desencadeala. Unha das liñas de investigación máis prometedoras neste ámbito na actualidade son os estudos baseados en asociacións xenéticas a grande escala (Genome-Wide Association Studies, GWAS) a partires de mostras cun elevado número de individuos. Por exemplo, un recente GWAS con metaanálise de estudos realizados en animais e en humanos atopou un incremento dun 30% do risco de padecer dor crónica xeneralizada asociado a unha variante do cromosoma 5.<sup>35</sup> Ademais, noutro realizado recentemente sobre unha mostra de cohortes compostas por 158.000 adultos con ascendencia europea, identificáronse tres novas variantes xenéticas (loci específicos dos xenes SOX5, CCDC26/GSDMC, e DCC) asociadas á dor lumbar crónica, achados que replicaron noutros 283.752 participantes dun biobanco.<sup>36</sup>

## 1.6. FACTORES MODIFICABLES

### 1.6.1. Sociodemográficos

#### 1.6.1.1. Nivel socioeconómico

Os estudos poboacionais de prevalencia refiren habitualmente unha prevalencia de dor crónica inversamente proporcional ó nivel socioeconómico (SES).<sup>9, 32</sup> Asemade, os individuos cun nivel socioeconómico baixo tamén experimentan dor máis intensa e incapacitante.<sup>31, 37</sup> A todo isto engádese o feito de que o impacto económico que supón a dor crónica para o individuo crea un ciclo que tende a agravar e prolongar estas asociacións.<sup>38</sup>

#### 1.6.1.2. Emprego e factores laborais

Os factores laborais considéranse uns dos factores de risco clásicos para o desenvolvemento de dor crónica. Nunha revisión de estudos de 2001, atopouse asociación entre factores laborais coma carga física elevada, percepción negativa das condicións laborais, falta de autonomía no traballo ou traballo con pagador privado, e a discapacidade relacionada coa dor crónica.<sup>39</sup> Ademais, nunha metaanálise de estudos prospectivos máis recente,<sup>40</sup> concluíuse que a presenza de estresores psicosociais no entorno de traballo e o sufrimento psicolóxico [Odds Ratio (OR) 1,46, Intervalo de Confianza (IC) do 95% 1,19-1,78], xunto coas condicións laborais coma as elevadas demandas laborais (OR 1,19, IC 95% 1,11-1,29) ou a baixa satisfacción laboral (OR 1,28, IC 95% 1,13-1,45), son preditores da aparición de problemas musculoesqueléticos asociados á dor crónica coma dor lumbar, cervical ou de extremidades superiores.

## 1.6.2. Hábitos e estilo de vida

### 1.6.2.1. Alcol e tabaco

Os pacientes con dor crónica son máis propensos ó consumo de tabaco, a referir niveis máis elevados de dor e a presentar un maior número de puntos dolorosos.<sup>41, 42</sup> Ademais, o tabaco é un factor implicado na aparición de varias enfermidades asociadas á dor crónica.<sup>43</sup> Con todo, os estudos prospectivos ou ben non atoparon asociación, ou ben atoparon unha relación moi modesta entre o consumo de tabaco e algún síndrome concreto de dor crónica, coma a dor lumbar [OR: 1,31, IC 95%: 1,11-1,55] ou a Dor Crónica Xeneralizada[Risco Relativo (RR): 1,88, 95% IC 0,99-3,57],<sup>44-46</sup> polo que a relación causal continúa sen estar clara.

No caso do alcol, ocorre unha situación similar: é coñecido o efecto analxésico do alcol, e que os pacientes con dor crónica con frecuencia recorren ó seu consumo para aliviar a dor<sup>47</sup>; e hai evidencia dunha similitude entre os mecanismos neuronais e neuroquímicos que interveñen na aparición da dependencia do alcol e da dor crónica.<sup>48</sup> Con todo, os estudos poboacionais prospectivos non demostraron que exista unha relación de causalidade entre o consumo de alcol e o desenvolvemento de dor crónica.<sup>49, 50</sup>

### 1.6.2.2. Dieta

O papel que xoga a dieta na aparición e prevención da dor crónica é pouco coñecido. Un estudo poboacional recente de tipo transversal revelou unha asociación entre dieta saudable e menor risco de dor musculoesquelética.<sup>51</sup> Ademais, nunha recente revisión sistemática con metaanálise atopouse relación entre dietas específicas, como a vegana ou a antiinflamatoria, ou a suplementación nutricional con aminoácidos específicos, e unha mellora significativa da dor crónica.<sup>52</sup> Con todo, non atopamos estudos de corte prospectivo que demostren un papel preventivo ou causal da dieta na aparición da dor crónica.

### 1.6.2.3. Exercicio físico

Unha recente metaanálise de estudos prospectivos concluíu que o exercicio físico ten poucos efectos adversos, mellora a función física e diminúe moderadamente a intensidade da dor en pacientes con dor crónica.<sup>53</sup> Ademais, un estudo agrupado dos datos de enquisas nacionais de saúde realizadas a máis de 60.000 individuos ó longo de 14 anos atopou unha relación inversa entre o nivel de actividade física e a prevalencia de afeccións lumbares crónicas.<sup>54</sup> Os estudos lonxitudinais, en cambio, mostran resultados que apuntan a unha relación entre actividade física e ocorrencia de dor crónica que semella máis complexa. Así, unha recente metaanálise de estudos de cohortes atopou que a actividade física exerce un modesto efecto protector no desenvolvemento de dor crónica lumbar (RR: 0,84, 95% IC 0,75-0,93).<sup>55</sup> En cambio, estudos recentes atoparon unha relación entre a actividade física e a aparición de dor crónica que difire segundo a intensidade da mesma. Un estudo Noruegués que seguiu a máis de 18000 individuos durante 11 anos atopou un efecto protector para o desenvolvemento de dor crónica lumbar en persoas >50 anos só para exercicio físico moderado [RR(mulleres): 0,73, IC 95% 0,55–0,95; RR(homes): 0,65, IC 95% 0,50–0,85]<sup>56</sup>; e un estudo de cohortes en poboación xaponesa >40 anos atopou que mentres só os niveis intermedios de exercicio físico resultan preventivos para a dor lumbar crónica, os niveis altos aumentan o risco de dor crónica de xeonllo (OR = 1,29, IC 95% 1,04-1,59)<sup>57</sup>; o que suxire que o efecto do exercicio físico sobre a ocorrencia de dor crónica difire segundo a localización da dor.

### 1.6.2.4. Exposición solar e vitamina D.

Varios estudos ecolóxicos e poboacionais atoparon unha relación entre o déficit de vitamina D e niveis máis altos de dor. Ademais, estudos ecolóxicos e poboacionais atoparon menor prevalencia de dor en días soleados e variacións estacionais en síndrome dolorosa.<sup>58</sup> Con todo, estudos de prevalencia levados a cabo en distintas latitudes non atoparon asociación entre os niveis de vitamina D e a prevalencia de dor crónica.<sup>59, 60</sup> En estudos lonxitudinais, pola súa parte, dous estudos de casos



e controis poboacionais aniñados non atoparon relación causal entre os niveis baixos de vitamina D e a dor crónica,<sup>61, 62</sup> e outros dous de cohortes suxeriron un papel mediador de factores xenéticos ou clínicos no incremento de risco atopado.<sup>63, 64</sup>

### **1.6.3. Factores clínicos**

#### **1.6.3.1. Episodios de dor aguda**

A dor aguda nalgún punto específico é, posiblemente, o factor de risco clínico máis importante para a aparición da dor crónica e a transición ás formas máis graves e incapacitantes da dor crónica, que tamén están asociadas á presenza de dor crónica leve.<sup>65</sup> A presenza de episodios previos de dor está asociada á aparición e a un peor prognóstico da dor crónica.<sup>66</sup> Ademais, a maior número de puntos dolorosos e maior intensidade de dor nalgún punto do corpo, maior probabilidade de desenvolver dor crónica xeneralizada.<sup>67, 68</sup>

Isto vai en liña coa evidencia provinte de recentes estudos de neuroimaxe funcional, os cales acharon que os estímulos dolorosos agudos repetidos producen unha resposta cerebral alterada nos pacientes con dor crónica, que semella reversible.<sup>69</sup> Estas alteracións na percepción da dor poden desenvolverse nun prazo de 8 días, e tardar ata un ano en resolverse despois da cesación dos estímulos dolorosos<sup>70</sup>; o que pon de relevancia a importancia do tratamento da dor aguda coma actividade preventiva, e non só coma alivio da sintomatoloxía.

#### **1.6.3.2. Procedementos cirúrxicos**

A dor crónica representa unha complicación frecuente de moitos procedementos cirúrxicos. Estímase que máis dun 80% dos pacientes sometidos a un proceso cirúrxico experimentan dor aguda postoperatoria de moderada a grave.<sup>71</sup> O mal control desta dor está asociado coa aparición, entre outras complicacións, da dor crónica postoperatoria, que se estima que ten unha incidencia en Europa dun 11,8% anual.<sup>72</sup> Esta é especialmente

frecuente en procedementos coma amputación (50-85%), toracotomía (39-57%), cirurxía cardíaca (4-43%), cirurxía de mama (30-60%), hernia inguinal (9-43%) ou artroplastia de xeonllo (16-58%).<sup>73</sup> A dor crónica postoperatoria asóciase, ademais, cunha peor recuperación das funcións físicas e da calidade de vida tras a cirurxía, existindo unha correlación entre severidade da dor e o grado de discapacidade postoperatoria.<sup>71</sup>

#### 1.6.3.3. Saúde mental

Os problemas de saúde mental son moi prevalentes entre as persoas con dor crónica, principalmente a depresión, mais tamén outros como ansiedade, síndrome de estrés postraumático ou condutas adictivas.<sup>74</sup> Esta asociación é bidireccional: por unha parte, a dor crónica é un factor de risco para a aparición de trastornos mentais (OR de depresión maior: 2,20, IC 95% 2,0-2,4),<sup>75</sup> e pola outra, os trastornos mentais tamén están asociados ó desenvolvemento de dor crónica (OR de trastornos do ánimo: 2,10, IC 95% 1,33-3,29),<sup>76</sup> incluso cando estes melloran ou se controlan.<sup>77</sup> Ademais, un ensaio clínico aleatorizado demostrou que para acadar un control efectivo da dor en pacientes con dor crónica, primeiro débese levar a cabo un control óptimo dos síntomas depresivos.<sup>78</sup>

#### 1.6.3.4. Multi-morbilidade.

A dor crónica está asociada á presenza de outras enfermidades coma as cardiovasculares, a Enfermidade Pulmonar Obstrutiva Crónica (EPOC) ou a diabetes. Nunha enquisa de saúde representativa da poboación de Nova Zelandia, un 56,6 % dos que referiron sufrir de dor crónica tamén referiron padecer 2 ou máis enfermidades crónicas.<sup>79</sup> Incluso tras axustar por factores coma idade, sexo ou nivel socioeconómico, existe unha asociación entre a co-ocorrência de dor crónica e enfermidades cardiovasculares, depresión ou trastornos intestinais.<sup>79, 80</sup> Ademais, estudos prospectivos de mortalidade demostraron que os pacientes con dor crónica severa teñen ata o dobre de posibilidades de morrer ós 10 anos de enfermidade cardiovascular ou respiratoria, respecto ós diagnosticados de dor leve ou moderada.<sup>81, 82</sup>

### 1.6.3.5. Obesidade

A obesidade, definida como Índice de Masa Corporal (IMC)  $>30$  é unha condición co-mórbida, ademais dun predictor independente, da dor crónica. En estudos poboacionais de prevalencia, os individuos obesos teñen ata un 71% máis de probabilidade de padecer dor crónica.<sup>83</sup> Outros estudos atoparon, ademais, que o incremento do IMC aumenta proporcionalmente o risco de padecer tanto dor crónica grave coma dor crónica de longa duración<sup>84, 85</sup>; e nun estudo poboacional levado a cabo en 3471 xemelgos atopouse unha asociación independente entre a obesidade e o risco de padecer afeccións dolorosas coma dor lumbar (OR 2,11, IC 95% 1,67–2,67), fibromialxia (OR 2,31, IC 95% 1,21–4,42) ou xaqueca (OR 1,70, IC 95% 1,32–2,19).<sup>86</sup> Con todo, a perda de peso tanto mediante cirurxía coma con intervencións dietéticas e de actividade física demostrou mellorar a dor, aínda que a evidencia é limitada.<sup>87</sup>

### 1.6.3.6. Sono

Case a metade dos pacientes con dor crónica padecen algunha alteración do sono, e deles, máis dun 70% insomnio clínico.<sup>88</sup> A relación entre as alteracións do sono e a dor crónica semella ser bidireccional: a dor crónica causa problemas para durmir, e á súa vez os problemas de sono aumentan a intensidade e a duración da dor.<sup>89</sup> Ademais, os problemas de sono son un factor de risco independente para o desenvolvemento de diversos síndromes de dor crónica como cefaleas, dor musculoesquelética e dor crónica xeneralizada (OR 1,72, IC 95% 1,05–2,84), ademais de predicir o incremento da gravidade da dor a medio prazo (OR 2,2, IC 95% 1,4–3,3).<sup>90, 91</sup>

#### **1.6.4. Factores psicosociais**

##### **1.6.4.1. Historia persoal de abuso ou violencia.**

Hai un maior risco de desenvolver dor crónica na idade adulta entre aqueles individuos que sufriron adversidades ou traumas físicos ou psíquicos na infancia. Estes traumas inclúen tanto situacións de abuso sexual ou violencia interpersoal, coma estrés emocional (p. ex. morte dun proxenitor) ou físico (accidentes de tráfico, moi baixo peso ó nacer).<sup>92</sup> Este tipo de experiencias asociáronse a unha maior prevalencia de dor crónica na idade adulta en estudos poboacionais.<sup>92-94</sup> Ademais, unha meta-análise recente de estudos poboacionais concluíu que os individuos expostos a eventos traumáticos teñen case o triplo de risco de desenvolver síndromes de dor crónica coma fibromialxia, dor crónica xeneralizada ou dor témporo-mandibular.<sup>95</sup>

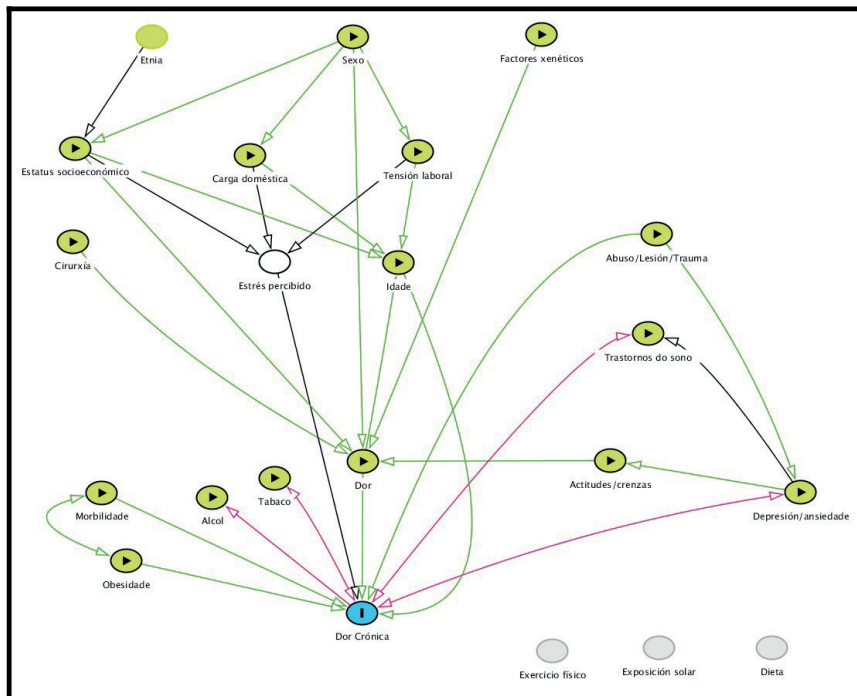
##### **1.6.4.2. Actitudes, crenzas e estratexias de afrontamento.**

Diversas actitudes e crenzas relacionadas coa dor ou estratexias para o afrontamento da dor foron relacionadas tanto coa aparición da dor crónica coma coa súa intensidade ou a discapacidade relacionada.<sup>96</sup> O uso de estratexias de afrontamento pasivo ante a dor, coma “descansar” ou “tomar medicamentos” foron asociadas a unha maior prevalencia de discapacidade relacionada coa dor ou maior uso dos servizos sanitarios, comparado co uso de estratexias activas coma o exercicio físico.<sup>97</sup> Ademais, a catastrofización, un estilo de afrontamento psicolóxico caracterizado por elevadas percepcións negativas, pesimismo e sensación de impotencia fronte á dor, está relacionada coa aparición de dor crónica postceirúrxica e unha menor eficacia dos tratamentos para a dor.<sup>96</sup> A presenza de crenzas relacionadas coa dor, coma as de medo-evitación, nas cales as experiencias ou crenzas previas esaxeran o medo e coartan a resposta do individuo á dor, tamén mostraron correlación coa intensidade e a discapacidade relacionadas coa dor crónica en estudos transversais.<sup>98, 99</sup> En cambio, o emprego de estratexias de autocoidado

destinadas a cambiar estas actitudes e crenzas demostraron ser eficaces para a mellora da dor crónica.<sup>100</sup>

O resumo da relación dos factores de risco presentados, así coma os estudados na nosa investigación, coa dor crónica móstrase na Figura 1, mediante un Diagrama de Gráficos Acíclicos (DAG).

Figura 1. Diagrama de gráficos acíclicos dos factores de risco da dor crónica.



Cores das variables: Verde: factor de risco (con frecha) / antecesor dun factor de risco (sen frecha); Gris: factor de axuste; Branco: variables sen relación clara coa dor crónica. O diagrama realizouse mediante o software DAGitty 3.0.<sup>101</sup>

## **1.7. FISIOPATOLOXÍA DA DOR CRÓNICA.**

Aínda que a fisiopatoloxía da dor crónica continúa a ser, en gran parte, descoñecida hoxe en día, unha cada vez maior cantidade de evidencia apunta a que se trata dunha enfermidade por si mesma, en lugar dun mero síntoma dalgunhas enfermidades.

Clasicamente, o enfoque aplicado para explicar a fisiopatoloxía da dor crónica foi a do modelo biomédico, facendo referencia á transdución e transmisión dos estímulos dolorosos dende as neuronas nociceptoras, a través dos canais neuronais ascendentes do asta dorsal medular ata o tronco cerebral; e a consecuente resposta cerebral, moduladora e inhibidora do estímulo doloroso a través dos canais descendentes: a fisioloxía da chamada “teoría da porta”, proposta por Melzack e Wall en 1965.<sup>102</sup>

Con todo, nas últimas tres décadas, importantes avances na investigación da fisioloxía da nocicepción a partires de estudos electrofisiolóxicos e, máis recentemente, estudos de Resonancia Magnética Funcional (RMF) aportaron relevantes evidencias que apuntan a que a dor crónica representa un complexo fenómeno biopsicosocial, caracterizado pola interacción dinámica de factores moduladores da dor, tanto neurolóxicos coma psicosociais, que contribúen ou ben a agravar, ou ben a favorecer a recuperación do estado de dor crónica, o que explicaría a gran variabilidade individual entre pacientes con patoloxías similares.<sup>103</sup> Estes inclúen os mecanismos de sensibilización neurolóxica periférica e central, a modulación cerebral da nocicepción e os factores biolóxicos que predispoñen á aparición da dor crónica, entre outros.

### **1.7.1. Sensibilización periférica e central.**

A sensibilización periférica defínese coma unha neuro-excitabilidade aumentada nun área localizada, caracterizada por unha resposta esaxerada á dor no área dunha lesión, doenza ou inflamación. Como resultado do estímulo nocivo, prodúcese a liberación presináptica dunha gran cantidade de factores inflamatorios coma prostaglandinas, citoquinas, leucotrienos ou bradiquininas, a coñecida como “sopa inflamatoria”. Estas substancias neuroinflamatorias provocan unha redución dos potenciais

de acción específicos dos nociceptores, incrementando a excitabilidade da membrana neuronal, o que se traduce nunha redución do limiar da dor nestas neuronas e nun consecuente aumento da sensibilidade ós estímulos dolorosos, un fenómeno denominado *hiperalxesia*.<sup>103</sup>

Cando os estímulos nocivos se prolongan no tempo, a sinal nociceptiva periférica amplifícase mediante a chamada potenciación homosináptica ou fenómeno “wind-up”. Cando esta chega ás neuronas do asta dorsal medular, prodúcese un incremento na liberación de glutamato, que se une a receptores específicos NDMA, os cales non se expresan durante a dor aguda. A activación destes provoca unha serie de cambios intracelulares e liberación de sustancia P, que derivan nun aumento da excitabilidade neuronal. Ademais, coma consecuencia destes cambios prodúcese unha reorganización da estrutura neuronal, con perda de neuronas inhibitorias descendentes e aparición de ramificacións axónicas que aumentan a sinal nociceptiva aferente. Isto afecta de forma mantida e moi importante á sinal nociceptiva producida no asta dorsal da medula, que se mantén incluso cando o estímulo nociceptivo xa cesou, dando lugar ó fenómeno da sensibilización central. Esta caracterízase polos fenómenos da hiperalxesia secundaria (que se produce nas zonas próximas á lesión); alodinia (a resposta esaxerada ou dolorosa a estímulos normalmente non dolorosos, en zonas afastadas da lesión orixinal); e por persistir tempo despois de que o estímulo nocivo desencadeante cese.<sup>104, 105</sup>

A sensibilización central é un fenómeno respaldado por numerosos estudos clínicos e de laboratorio, considerado o mecanismo predominante en numerosas doenzas que cursan con dor crónica, coma fibromialxia, cefaleas, osteoartrite ou dor postcirúrxica, incluíndo a dor de membro fantasma post-amputación.<sup>103, 104</sup>

### **1.7.2. Modulación cerebral da dor crónica**

O modelo de sensibilización central, con todo, non explica suficientemente a variabilidade clínica pola que, entre os pacientes cunha mesma doenza, só unha minoría desenvolve dor crónica. Foi a partir de estudos realizados con RMF nas dúas últimas décadas, que se descubriron rexións cerebrais cuxa actividade se incrementa, comparada coa

de pacientes con dor aguda, durante os estados de dor crónica, como o córtex prefrontal, amígdala, hipotálamo, hipocampo ou o córtex insular, entre outras.<sup>106</sup>

Nestas rexións atopáronse ademais alteracións estruturais da materia gris asociadas á dor crónica e a duración dos síntomas. Tamén se atoparon alteracións na materia branca, que semellaron ser un factor de risco preexistente para a aparición de dor crónica. Estes achados levaron a propoñer que a dor crónica depende en gran parte da modulación e reorganización cerebral da nocicepción, na que xogaríu un importante papel o sistema límbico, asociado ós estados emocionais negativos e á memoria, o que explicaría a asociación entre dor crónica e os estados ansioso-depresivos.<sup>107</sup>

En base a estas evidencias, propúxose recentemente un modelo biopsicosocial da dor crónica, na cal, a partires dunha lesión desencadeante nun individuo predisposto, se transitaría dun estado subagudo de dor ata un de mantemento e instauración do estado de dor crónica. Neste intervirían en distinto grado os mecanismos nociceptivos e os mecanismos de modulación e reorganización cerebral, cunha importante participación dos factores emocionais e a memoria. Este modelo, con todo, precisa de confirmarse en estudos lonxitudinais, xa que ata a data a grande maioría dos estudos sobre a anatomía e funcionamento cerebral na dor crónica son de tipo transversal.<sup>108</sup>

## **1.8. DIAGNÓSTICO DA DOR CRÓNICA.**

A historia clínica e o exame físico constitúen a base do diagnóstico da dor crónica. Con todo, resultan instrumentos de utilidade moi limitada nesta doenza, dado que con frecuencia non hai unha relación clara entre a intensidade dos síntomas referidos polos pacientes e os achados físicos observables, de haber algún, incluso mediante probas diagnósticas de laboratorio, imaxe ou electrofisioloxía.<sup>109</sup>

Na undécima edición da Clasificación Internacional de Enfermidades, os trastornos de dor crónica foron clasificados, de acordo ás súas causas subxacentes máis comúns, en seis categorías de “dor crónica secundaria”: oncolóxica, postraumática/postcirúrxica, neuropática, visceral,



musculoesquelética e orofacial/cefalea. Con todo, como xa se comentou previamente, tamén se creou a categoría diagnóstica “dor crónica primaria”, que inclúe ó gran grupo de doenzas con dor crónica sen causa atribuíble, como a fibromialxia ou a dor lumbar sen causa orgánica.<sup>6</sup>

Por todo isto, a pescuda da doenza subxacente pode resultar pouco eficaz e atrasar o tratamento efectivo da dor crónica, e resulta, en cambio, máis axeitada a abordaxe biopsicosocial do paciente.<sup>103</sup> Esta debe incluír unha avaliación exhaustiva das características da dor (intensidade, calidade, localización), a interferencia que causa nas actividades da vida diaria, e a afectación psicosocial que causa no paciente e no seu entorno. Polo tanto, requirirá dunha entrevista clínica detallada e do uso de instrumentos validados; e permitirá caracterizar os diferentes elementos que inflúen na presentación clínica do paciente e na súa resposta ó tratamento, facilitando o seguimento e reavaliación posterior.<sup>109</sup>

As escalas para medir a intensidade da dor inclúen as escalas verbais (**Verbal Rating Scale**, VRS), escalas numéricas (**Numerical Rating Scale**, NRS) e as escalas analóxicas visuais (**Visual Analogue Scale**, VAS). As escalas verbais avalían a intensidade da dor en base a categorías predefinidas (“nada”, “pouco”, “bastante”, “moito”), que posteriormente se converten en rangos numéricos do 1 ó 10. Pola súa parte, as escalas numéricas gradúan a intensidade da dor nunha escala do 1 ó 10, sendo 0 a ausencia de dor, e 10 a maior dor imaxinable. Finalmente, as escalas analóxicas visuais presentan unha liña continua de 10 cm en cuxos extremos se atopan as intensidades extremas de dor (de “nada” ó “maior dor imaxinable”), e na que o paciente ten que marcar o punto que máis se asemelle á dor que estea padecendo. Todas estas escalas demostraron ser válidas e fiables,<sup>110</sup> aínda que existen diferencias importantes entre unhas e outras respecto ás categorías de resposta, preferencias entre pacientes e médicos, facilidade de administración e probabilidade de perda de datos.<sup>111</sup> Así, mentres as escalas tipo VAS e NRS teñen unha maior sensibilidade e permiten unha mellor comparación entre observadores, a súa aplicación práctica é máis complexa. En cambio, as escalas tipo VRS son de mellor aplicabilidade e máis doadas de entender para os pacientes, pero son pouco sensibles e os resultados que producen poden ser mal interpretados.

O termo “calidade da dor”, fai referencia ás características sensoriais e afectivas da mesma, máis alá da súa intensidade. Este dato resulta relevante á hora de recoñecer certos tipo de dor e seleccionar o tratamento máis efectivo. Unha das escalas máis frecuentemente usadas para este fin é a **McGill Pain Questionnaire**,<sup>112</sup> que ademais conta cunha versión máis curta, a **Short-Form McGill Pain Questionnaire revised**,<sup>113</sup> e inclúe palabras descritivas da calidade da dor a nivel sensorial, afectivo e avaliativo, ademais dun debuxo do corpo humano para localizar a dor.

A localización dos puntos dolorosos, como xa se comentou, é un predictor do risco de progresión da dor crónica,<sup>68</sup> ademais dun dato relevante para o diagnóstico e avaliación de enfermidades coma a fibromialxia ou a artrite reumatoide. Un exemplo deste tipo de instrumentos é a **Regional Pain Scale**,<sup>114</sup> validada para este fin, e que inclúe un debuxo do corpo humano para identificar as zonas dolorosas máis habituais, entre 19 posibles.

A importancia da medición da calidade de vida relacionada coa saúde (CVRS) nos pacientes con dor crónica conta con importante evidencia que a apoia, dado o gran impacto da doenza na vida diaria do paciente.<sup>115</sup> Este concepto inclúe aspectos relacionados co desempeño diario do paciente na súa actividade habitual, tanto no que se refire á función física (mobilidade, autocoidado) coma no plano emocional (estado de ánimo, ansiedade, etc.) ou social. A CVRS pode medirse con instrumentos xenéricos validados e amplamente utilizados, coma o **Short-Form 36 (SF-36)**<sup>116</sup> ou o **EuroQol**,<sup>117</sup> ou con instrumentos especificamente deseñados para trastornos concretos, coma poden ser o **Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index**,<sup>118</sup> no caso da osteoartrite, ou o **Roland-Morris Back Pain Disability Questionnaire**,<sup>119</sup> no caso da dor lumbar. Os instrumentos xenéricos permiten a medición e comparación dos efectos sobre a saúde e a eficacia dos tratamentos en diferentes doenzas, mentres que os instrumentos específicos permiten detectar aspectos específicos dun trastorno concreto, que poden resultar importantes para avaliar a súa evolución e os efectos do tratamento.

Como xa se comentou previamente, numerosos estudos clínicos e epidemiolóxicos relacionan a dor crónica coa depresión, ansiedade, problemas de sono e situacións de sufrimento psicolóxico en xeral, polo que

a valoración desta sintomatoloxía ten gran relevancia nos pacientes con dor crónica. Instrumentos coma o **Beck Depression Inventory**<sup>120</sup> ou o **12-item General Health Questionnaire**(GHQ-12)<sup>121</sup> están validados e son amplamente utilizados en ensaios clínicos e estudos epidemiolóxicos para este fin.<sup>109, 122</sup>

Ademais dos instrumentos específicos para cada área, tamén se desenvolveron instrumentos multi-dimensionais, que recollen diversos aspectos relacionados coa dor crónica, coma o **Brief Pain Inventory**<sup>123</sup> ou o **Chronic Pain Grade Questionnaire**,<sup>124</sup> entre os máis utilizados. Estes cuestionarios incorporan aspectos relacionados coa intensidade e localización da dor, máis tamén co funcionamento nas actividades da vida diaria, os aspectos emocionais e sociais. Entre as súas vantaxes están a capacidade de integrar os diferentes aspectos da dor nun único instrumento, e de proporcionar unha puntuación conxunta para valorar a gravidade da dor crónica. Con todo, resultan instrumentos máis complicados de responder correctamente e requiren máis tempo para a súa cumprimentación, o que pode afectar ó cumprimento por parte do paciente, especialmente se se administran durante os episodios de dor.<sup>111</sup>

Por último, a incorporación das tecnoloxías da información e a comunicación (TIC) á práctica clínica, aporta resultados prometedores no diagnóstico, avaliación e seguimento da dor crónica. Algúns exemplos son a aplicación de cuestionarios de dor crónica autoadministrables na consulta clínica mediante dispositivos de pantalla táctil, o rexistro de diarios de Avaliación Ecolóxica Momentánea (**Ecologic Momentary Assessment**, EMA) polo propio paciente con instrumentos electrónicos, ou o teleseguimento da dor crónica mediante aplicacións web específicas. Estes instrumentos demostraron ser máis doados de cumprimentar e aportan un seguimento máis fiable da experiencia individual e do impacto da dor crónica. Ademais, permiten unha mellor toma de decisións compartidas entre o profesional e o paciente, de xeito custo-efectivo.<sup>111</sup>

## 1.9. CONTROL DA DOR CRÓNICA.

En consonancia co perfil biopsicosocial da doenza, a abordaxe do tratamento do paciente con dor crónica debe seguir un enfoque multidisciplinar

e multimodal. A abordaxe multidisciplinar implica o recoñecemento da dor crónica coma unha doenza con múltiples facetas que deben de ser abordadas para acadar o control terapéutico, incluíndo a abordaxe dos seus aspectos psicosociais e a participación de diferentes profesionais (médico, psicoterapeuta, fisioterapeuta, etc) na planificación e control do tratamento. Pola súa parte, a abordaxe multimodal consiste na utilización de medicacións e tratamentos non farmacolóxicos con diferentes mecanismos de acción complementarios para acadar mellores resultados terapéuticos. O éxito destas estratexias no tratamento da dor crónica está avalado por importantes evidencias científicas.<sup>125</sup>

### 1.9.1. Tratamento non farmacolóxico

O **exercicio físico** é o tratamento non farmacolóxico da dor crónica máis amplamente recomendado en guías clínicas e o que conta con máis evidencia ó seu favor.<sup>126, 127</sup> Entre os seus beneficios están a mellora da función física, diminución da intensidade da dor e un consecuente incremento da calidade de vida. Para acadar o máximo beneficio e evitar efectos adversos, recoméndase a prescrición individualizada e supervisada da actividade para cada individuo. Non obstante, existen dúbidas sobre os efectos a longo prazo e en pacientes con dor crónica grave.<sup>53</sup>

Entre as modalidades de exercicio físico, encóntranse as chamadas **actividades “mente-corpo”**, que inclúen disciplinas coma o ioga, Tai Chi ou Qi Gong. A este tipo de disciplinas atribúenselles beneficios específicos a nivel psicolóxico e propioceptivo, son moi practicadas en todo o mundo e con frecuencia os pacientes refiren que lles resultan de axuda no control da dor.<sup>128</sup> Con todo, a evidencia científica non mostrou superioridade sobre outras formas de exercicio físico, salvo beneficios discretos nalgúñas doenzas concretas coma a dor lumbar [Diferenza de Medias Estandarizada (DME) de -0,40 a -0,16 para ioga vs. ningún exercicio] ou a fibromialxia (DME -0,16 para Qi Gong e Tai Chi vs exercicio aeróbico), con todo, dados os seus escasos efectos adversos, non debe desaconsellarse a súa práctica.<sup>126, 128</sup>

A **terapia psicolóxica** na dor crónica busca primordialmente o control das crenzas e actitudes que inflúen na persistencia da dor, como xa se

comentou previamente. As máis estudadas e aplicadas son a terapia cognitivo-condutual (TCC) e a terapia de aceptación e compromiso (TAC). Nelas, búscase recoñecer e modificar as condutas aprendidas que resultan nocivas para o control da dor, e mellorar as estratexias de afrontamento.<sup>129</sup> Estas terapias soen consistir en protocolos de tratamento que integran diversas estratexias. Así, a TCC tipicamente integra avaliación da realidade, recoñecemento de tendencias autodestrutivas e pensamentos negativos asociados á dor, estratexias de afrontamento e regulación emocional positiva, activación de cambios de comportamento e aprendizaxe de habilidades de motivación. Pola súa parte, a TAC representa unha ampliación da TCC que se centra na experimentación sen loita da dor, no recoñecemento dos conflitos de pensamento e na flexibilidade de acción fronte á dor. Ambas terapias demostraron efectos positivos na control da dor, mellora da discapacidade e control do sufrimento psicolóxico en varios síndromes de dor crónica.<sup>126</sup>

As **terapias manuais** atópanse entre as técnicas comunmente utilizadas para o control da dor crónica. Técnicas coma a manipulación espinal ou as masaxes demostraron aportar beneficios discretos no control da dor lumbar, cervical ou da cefalea tensional.<sup>126</sup> Asemade, unha recente metaanálise demostrou importantes beneficios da terapia craniosacral, unha técnica de osteopatía consistente na manipulación da musculatura e fascias craniais, para o control da dor e a mellora da función física a medio prazo.<sup>130</sup>

A aplicación de **terapias físicas** locais, coma ultrasóns, láser de baixa intensidade ou correntes electromagnéticas, incluíndo a estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), son útiles para diminuír a intensidade da dor e mellorar a función física, e demostraron ter efectos beneficiosos no control da dor crónica cervical e lumbar.<sup>126</sup>

As **técnicas non invasivas de estimulación cerebral** buscan reducir a dor crónica mediante a alteración directa da actividade cerebral. Inclúen a estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr), a estimulación electroterapéutica cranial (EEC), a estimulación transcranial con corrente directa (ETCD), a estimulación transcranial de ruído aleatorio (ETRA) e a electroestimulación cortical non invasiva de impedancia reducida (ECNIIR). Unha recente metaanálise demostrou algúns efectos

beneficiosos da EMTr de baixa frecuencia sobre a intensidade da dor crónica [Diferenza de Medias (DM) -0,22 vs simulación] e a calidade de vida (DM -10,80 vs. simulación).<sup>131</sup> Con todo, a calidade da evidencia foi cualificada de baixa e precísase de máis investigación futura.

A **terapia con acupuntura** tamén foi estudada para o alivio da dor crónica. A evidencia dispoñible demostrou algúns beneficios no control da dor a curto prazo en síndrome coma a dor lumbar ou sa fibromialxia, con escasos efectos adversos.<sup>126</sup> Con todo, require da aplicación por profesionais expertos e nun número limitado de sesións para resultar custo-efectiva.<sup>127</sup>

Por último, a práctica da **meditación ou mindfulness**, unha práctica derivada da cultura budista centrada na relaxación mental e a propiocepción, foi proposta como terapia psicolóxica para a dor crónica. Entre os seus beneficios estarían o control do estrés e das emocións negativas ligadas á dor. Unha revisión sistemática atopou melloras importantes da intensidade da dor e a calidade de vida en pacientes con dor crónica lumbar que foron adestrados en técnicas de meditación, con resultados prometedores a longo prazo.<sup>132</sup> Ademais, unha metaanálise recente atopou beneficios prominentes sobre os efectos psicolóxicos da dor crónica en varios síndromes.<sup>133</sup>

### 1.9.2. Tratamento farmacolóxico

A terapia farmacolóxica representa a primeira opción para o control da dor crónica, xunto coas intervencións non farmacolóxicas. O manexo realizárase con diferentes grupos de fármacos, segundo a dor teña un predominio nociceptivo ou central/neuropático. Con frecuencia, un mesmo paciente pode presentar distintos tipos de dor, polo que a abordaxe multimodal, con diferentes combinacións de fármacos e intervencións non farmacolóxicas, pode resultar beneficiosa para acadar a mellora da dor e da calidade de vida.<sup>103</sup>

O manexo da dor de predominio nociceptivo realízase mediante os fármacos incluídos na escaleira analxésica da OMS, que inclúen o paracetamol, os antiinflamatorios non esteroideos (AINEs), e os analxésicos opioides. O **paracetamol e os AINEs** son os fármacos de primeira

elección. Demostraron eficacia no control de doenzas como a osteoartrite ou a dor lumbar, e poden usarse sos ou en combinación cos analxésicos opioides, o que mellora a eficacia destes últimos. En cambio, non resultan eficaces para o tratamento da dor neuropática.<sup>134</sup>

Os **opioides** débiles e fortes son os fármacos de segunda e terceira liña para o control da dor nociceptiva. Teñen unha maior eficacia cos AINEs, e demostraron controlar a dor en varios síndromes de dor crónica, incluída a dor neuropática.<sup>125</sup> Con todo, debido ós seus efectos adversos e ó risco de adicción e tolerancia recoméndase realizar unha coidadosa historia clínica previa, avaliando os riscos individuais de cada paciente, e comezar con pautas curtas, reavaliando con frecuencia a súa indicación.<sup>134</sup>

Os fármacos de primeira liña para o control da dor con compoñente neuropático ou de sensibilización central son os fármacos neuromoduladores, que inclúen ós antidepressivos e anticonvulsivantes.

Os **antidepressivos** tricíclicos (v.g. amitriptilina), a duloxetina e a venlafaxina demostraron eficacia no tratamento de síndromes coma a fibromialxia, neuropatía diabética ou dor crónica musculoesquelética. Actúan, probablemente, potenciando os canais descendentes inhibidores da nocicepción, mediante a inhibición da recaptación de norepinefrina e serotonina, aínda que é probable que a mellora do estado de ánimo que producen tamén teña algunha implicación no seu efecto.<sup>134</sup>

Os **anticonvulsivantes** actúan a nivel dos canais do calcio nas fibras A $\delta$  e C, inhibindo a pronocicepción. A carbamazepina foi o primeiro fármaco deste tipo utilizado, e continúa a ser a primeira elección para o tratamento da neuralxia do trixémico.<sup>135</sup> A pregabalina e gabapentina, pola súa parte, demostraron eficacia no tratamento de varios tipos de dor neuropática e central, e constitúen os fármacos de primeira liña recomendados pola International Association for the Study of Pain (IASP) para o tratamento da dor neuropática.<sup>134</sup>

A **lidocaína tópica** e a **capsaicina tópica** a altas doses son útiles para o tratamento da hiperalxesia e a alodinia local nas doenzas neuropáticas periféricas, coma a neuralxia posttherpética. Pola súa banda, os **AINEs tópicos** resultan eficaces para o alivio a curto prazo da dor crónica articular.<sup>134</sup>



A administración de **fármacos por vía intratecal medular** está indicada para pacientes con dor crónica neuropática ou central refractaria á terapia farmacolóxica convencional. Ten a vantaxe de exercer efecto con doses considerablemente menores, o que reduce sensiblemente os efectos secundarios.<sup>135</sup> Tras unha titulación do efecto con dose de proba, a medicación pasa a administrarse por unha bomba de infusión colocada cirúrxicamente. Os principais fármacos administrados por esta vía inclúen analxésicos (morfina, ziconotida), antiespasmódicos (baclofeno, clonidina) e anestésicos locais (bupivacaína).<sup>134</sup>

Algúns ensaios clínicos, onde se usou a planta da marihuana no tratamento da dor crónica neuropática, mostraron resultados prometedores. Con todo, os **fármacos cannabinoides**, tanto derivados directamente da planta da marihuana, coma sintéticos, polo momento non demostraron a eficacia esperada no tratamento da dor crónica.<sup>134</sup>

A inxección local de **toxina botulínica** tamén é utilizada para o control da dor crónica polo seu efecto inhibitor da secreción presináptica de acetilcolina, así coma da liberación de glutamato e substancia P nas astas dorsais. Está indicada para o tratamento de varios tipos de cefalea crónica, na distonía cervical, e pode considerarse o seu uso coadjuvante na dor asociada á irritación ciática producida pola inflamación do músculo piriforme, tamén chamado síndrome piriforme.<sup>125, 134</sup>

### 1.9.3. Tratamento cirúrxico

As técnicas cirúrxicas específicas para o tratamento da dor crónica inclúen as técnicas ablativas (ablación química, crioablación ou crioneurolise, técnicas intradiscals ou a ablación por radiofrecuencia), a neuromodulación con dispositivos eléctricos implantables, as intervencións con técnicas minimamente invasivas (vertebroplastia, cifoplastia e descompresión discal percutánea) e as técnicas de substitución articular ou de neuroestimulación cerebral profunda.

As **técnicas ablativas** son utilizadas para o tratamento da dor neuropática ou de orixe radicular, e consiste no bloqueo dunha ou varias ramas nerviosas mediante a administración percutánea dun axente químico ou físico. O seu emprego para o control da dor crónica está moi restrinxido,



debido ós seus importantes efectos adversos e a súa discutida eficacia, polo que se recomenda non utilizalas como tratamento de rutina.<sup>125</sup> Nunha metaanálise recente, non se atopou evidencia de que a denervación con radiofrecuencia producise mellora da dor crónica lumbar.<sup>136</sup>

A **neuroestimulación eléctrica** consiste na aplicación dun electroestimulador a nivel do sistema nervioso central ou periférico, controlado por un xerador implantado no tecido subcutáneo, para bloquear os impulsos nociceptivos. Unha recente revisión sistemática de ensaios clínicos demostrou a eficacia desta técnica para o control da dor crónica severa refractaria a outros tratamentos máis conservadores.<sup>137</sup>

A **neuroestimulación cerebral profunda** consiste na implantación dun eléctrodo a nivel do córtex motor, tras localización mediante Resonancia Magnética Nuclear e estimulación transcranial. Esta técnica cirúrxica mostrou resultados moi prometedores no control da dor neuropática e dos síndrome dolorosos de orixe central.<sup>138, 139</sup>

Finalmente, as **cirurxías de reparación ou substitución articular** están indicadas naquelas patoloxías con substrato dexenerativo articular, cando as terapias conservadoras non bastan para o control da dor ou da discapacidade. Este tipo de procedementos melloran a dor e a función física nos casos de dor crónica asociada á osteoartrite severa.<sup>140</sup>

Con todo, unha revisión sistemática que comparou cirurxía articular e técnicas minimamente invasivas con procedementos cirúrxicos simulados para patoloxía lumbar e de xeonllo, concluíu que non existe evidencia suficiente que apoie a eficacia específica dos procedementos invasivos para o control da dor crónica. Os autores remarcaron a importancia de realizar estudos rigorosos antes de recomendar a cirurxía para controlar estas doenzas, e priorizar as intervencións non invasivas para o tratamento da dor crónica.<sup>141</sup>

A modo de resumo, podemos afirmar que a dor crónica representa un problema de Saúde Pública, con importantes repercusións na calidade de vida dos individuos e un enorme impacto económico e sanitario a nivel global. Non comezou a ser considerada coma unha entidade patolóxica por si mesma ata fai pouco máis dunha década, polo que o coñecemento fisiopatolóxico e a abordaxe clínica son aínda considerablemente limitados.

Entre os principais factores de risco estudados están o sexo, os factores xenéticos, o nivel socioeconómico, as condicións laborais, os episodios de dor aguda, as intervencións cirúrxicas, a saúde mental e os factores psicosociais. Con todo, a maior parte da investigación ata a data está referida a trastornos relacionados coa dor, e non á dor crónica considerada coma unha entidade por si mesma.

Todas as limitacións previas levan a que exista escaso coñecemento sobre medidas preventivas eficaces para previr a aparición e o empeoramento da dor crónica.



## 2. PROPOSTA DE INVESTIGACIÓN

### 2.1. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E DOR CRÓNICA.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1091-1105. doi:10.1093/rheumatology/keaa758*

*Os coautores do mesmo e as súas correspondentes filiacións son, por orde de sinatura:*

**Zahra Khazaeipour**, Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Narmeen Mallah**, Departamento de Medicina Preventiva. Universidade de Santiago de Compostela, España.

**Bahi Takkouche**, Departamento de Medicina Preventiva. Universidade de Santiago de Compostela, España.

O SES identificouse como un determinante importante da aparición e gravidade da dor crónica (DC), así como un predictor das súas complicacións asociadas, como discapacidade e problemas de saúde mental.<sup>65</sup> Recentes revisións demostraron que a prevalencia de DC de calquera a orixe, así como a discapacidade asociada á DC, foi dúas veces máis alta nos países de ingresos baixos e medios que nos países de ingresos altos.<sup>142, 143</sup> Ademais, o SES relacionouse coa aparición de enfermidades

reumáticas, así como coa das súas comorbilidades. En concreto, varios estudos mostraron unha relación entre SES baixo e a aparición de artrite reumatoide e lupus eritematoso sistémico.<sup>144</sup> O SES tamén se asociou con outras comorbilidades, incluíndo obesidade, depresión e ideación de suicidio en pacientes con artrite reumatoide.<sup>145</sup> O SES máis baixo tamén se asociou ao desenvolvemento de fibromialxia en pacientes con artrite reumatoide nun gran seguimento,<sup>146</sup> mentres que outro estudo internacional, QUESTRA, detectou unha forte asociación negativa entre a puntuación DAS28, un índice que avalía a actividade de enfermidade en 28 articulacións, e o benestar económico do país.<sup>147</sup>

Comunmente, o SES mídese utilizando unha combinación de criterios educativos, ocupacionais e económicos. Ademais, tamén se usan outros indicadores como a vivenda, a axuda social e o apoio social.<sup>37</sup> Esta multiplicidade de definicións levou a diferenzas considerables na avaliación da asociación entre SES e DC, e a resultados diverxentes. Por todo isto, realizamos unha revisión sistemática e metaanálise sobre a relación entre SES e DC, considerada como unha condición de saúde independente da enfermidade subxacente á que está relacionada. Como indicadores do SES, usamos un índice combinado, o nivel educativo, a situación laboral e os ingresos económicos.

## 2.2. RELACIÓN ENTRE DOR CRÓNICA E FACTORES SOCIAIS.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study., Rheumatology (Oxford). Accepted for publication 22 June, 2021. Manuscript ID: RHE-20-2670.R2*

*Os coautores do mesmo e as súas correspondentes filiacións son, por orde de sinatura:*

**Eva Skillgate**, Musculoskeletal & Sports Injury Epidemiology Center; Naprapathögskolan, Scandinavian College of Naprapathic Manual Medicine; Sophiahemmet University College, Department of Health Promotion Science

**Nicola Orsini**, *Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.*

**Bahi Takkouche**, *Departamento de Medicina Preventiva. Universidade de Santiago de Compostela, España.*

A pesares da súa relevancia como problema de saúde pública, a investigación epidemiolóxica sobre a DC como condición por si soa é escasa, xa que só comezou a abordarse con esta perspectiva dende a última década. Ata hai pouco só se investigaban localizacións anatómicas específicas, como a lumbalxia, ou síndrome dolorosa específica, como a fibromialxia. Non obstante, o sexo feminino, os factores sociais e o ambiente laboral foron constantemente asociados á aparición e gravidade tanto da DC, coma dos síndrome relacionados con DC nos estudos epidemiolóxicos.<sup>65</sup>

O sexo é unha das variables máis fortemente asociadas á DC.<sup>148</sup> As mulleres presentan maior prevalencia de síndrome de DC, como fibromialxia, cefalea ou trastornos témporo-mandibulares, así como unha maior intensidade da dor.<sup>149</sup>

Ademais, o SES está inversamente relacionado coa DC,<sup>142</sup> e a desvantaxe económica está relacionada cunha maior discapacidade relacionada coa DC.<sup>150</sup> Con todo, a maior parte da evidencia baséase en deseños transversais, de valor cuestionable con fins de inferencia causal, e só sobre trastornos dolorosa específicos.

De xeito similar, os factores psicosociais ocupacionais relacionáronse coa aparición de novos episodios de dor crónica, así como coa súa persistencia no tempo, aínda que principalmente no contexto dos trastornos musculoesqueléticos.<sup>39, 151</sup> Sábese menos sobre o papel dos factores sociais domésticos, como a carga de traballo na casa, o apoio social ou o coidado de familiares dependentes, aínda que algúns estudos suxeriron unha relación destes factores cunha maior prevalencia e severidade da dor.<sup>152</sup>

Por todo isto, decidimos levar a cabo un estudo co obxectivo de esclarecer o papel dos factores relacionados co SES, o fogar e o traballo na aparición de DC, empregando datos da Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo (SPHC), un estudo de seguimento de oito anos que abrangue

unha gran poboación da área do Concello de Estocolmo. Tamén pretendemos avaliar se o efecto deses factores sociais sobre a DC foi modificado polo sexo, é dicir, se o efecto é similar entre os homes e entre as mulleres.

### 2.3. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E EMPEORAMENTO DA DOR CRÓNICA.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;S0007-0912(21)00272-5. doi:10.1016/j.bja.2021.04.021*

*Os coautores do mesmo e as súas correspondentes filiacións son, por orde de sinatura:*

**Eva Skillgate**, Musculoskeletal & Sports Injury Epidemiology Center; Naprapathögskolan, Scandinavian College of Naprapathic Manual Medicine; Sophiahemmet University College, Department of Health Promotion Science

**Nicola Orsini**, Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

**Bahi Takkouche**, Departamento de Medicina Preventiva. Universidade de Santiago de Compostela, España.

Os pacientes que sofren de dores graves como a fibromialxia ou a dor crónica xeneralizada refiren taxas elevadas de deterioro da saúde mental, discapacidade e consecuencias económicas adversas.<sup>153</sup> Estas doenzas normalmente comezan como dor crónica local ou rexional, que posteriormente se estende a outros sitios do corpo. A continuación, a duración e/ou a frecuencia dos episodios de dor aumentan, o que leva a esgotamento físico e sufrimento psicológico. Ata a data, a investigación epidemiolóxica sobre os determinantes da extensión da dor local a formas graves da síndrome é escasa. Propuxéronse algúns factores, como o sexo feminino, a idade máis avanzada ou o estado de ánimo deprimido,<sup>27, 68</sup> pero tamén se destacou a necesidade de máis evidencia sobre estes e outros determinantes.<sup>27</sup>

[Como xa se comentou](#), o SES é frecuentemente citado como un importante predictor da aparición, gravidade e complicacións asociadas da dor.<sup>37</sup> Ata o de agora, poucos estudos avaliaron a relación entre SES e o proceso de cronificación e/ou propagación da dor a varios sitios do corpo, ata a afectación da saúde mental.<sup>27</sup> Polo tanto, neste estudo, decidimos avaliar a relación entre o SES e o empeoramento da dor, nun estudo de cohortes prospectivo, levado a cabo na poboación do Concello de Estocolmo.







### 3. OBXECTIVOS

A dor crónica é unha doenza con entidade propia que representa un problema de Saúde Pública moi relevante, e que ten consecuencias individuais, sociais e sanitarias de gran repercusión. A relación da dor crónica cos factores sociais e o nivel socioeconómico non é ben coñecida, e a investigación sobre o proceso de empeoramento da dor crónica moi escasa, polo que decidimos levar a cabo unha revisión sistemática e metaanálise, así coma dous estudos prospectivos de cohortes, cos seguintes obxectivos:

1. Determinar o rol do nivel socioeconómico na aparición da dor crónica.
2. Estudar a relación entre nivel socioeconómico, factores sociais domésticos e cargas laborais, e aparición da dor crónica, e o papel do sexo como modificador de efecto desa relación.
3. Estudar a relación entre o nivel socioeconómico e o empeoramento da dor crónica.



## 4. MÉTODOS

### 4.1. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E DOR CRÓNICA.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1091-1105. doi:10.1093/rheumatology/keaa758*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Levou a cabo unha revisión sistemática da literatura e unha metaanálise para estudar o rol do nivel socioeconómico na aparición da dor crónica.

#### 4.1.1. Estratexia de pescuda

Dous epidemiólogos (Z.K. e J.P.D.), realizaron unha revisión sistemática da literatura para identificar estudos potencialmente elixibles. Pescudouse nas seguintes bases de datos: Medline, Embase, Conference Proceedings Citation Index-Science (DCCI-S, que recolle artigos presentados a congresos) e WHO Global Index Medicus (que inclúe as 5 bases de datos rexionais da OMS) desde os seus inicios ata o 1 de abril de 2020. Usamos a seguinte sintaxe en Medline: pain AND (“social class” OR “socioeconomic status”) NOT “cross-sectional”, tanto en texto

simple como en termos MeSH. Usouse unha estratexia similar nas outras bases de datos bibliográficas. Tamén revisamos as referencias dos estudos seleccionados e as de recentes revisións sistemáticas.<sup>9, 37-39, 65, 143, 154</sup> Posteriormente, os resultados das buscas fusionáronse e as incoherencias resolvéronse por consenso. O protocolo de revisión desta metaanálise rexistrouse no rexistro prospectivo internacional de revisións sistemáticas PROSPERO (ID173446).

#### 4.1.2. Criterios de inclusión dos estudos

Incluíronse nesta metaanálise os estudos relevantes que cumprían os seguintes criterios: **(i) deseño do estudo**: estudos de casos e controis e estudos de cohorte; **(ii) exposición**: calquera indicador de SES definido especificamente como tal polos autores; **(iii) resultado**: aparición de dor crónica; e **(iv) medidas de efecto**: proporcións, estimacións de risco relativo ou datos suficientes para calculalas. Cando os datos dispoñibles non foron suficientes para o cálculo das medidas de efecto, pedimos información adicional aos autores dos estudos antes de excluílos da metaanálise.<sup>80, 155-158</sup> Non se excluíu ningún estudo en función do idioma de publicación. Nos estudos repetidos dunha mesma poboación, incluíuse a publicación máis actualizada.

Excluímos os estudos realizados en nenos e os que informaron de dor aguda. Só consideramos os estudos que informasen do primeiro episodio de dor crónica, e excluímos aos que referiran a recorrencia dunha síndrome de dor existente anteriormente. Debido á imposibilidade de inferir causalidade, excluímos os estudos transversais.

#### 4.1.3. Extracción de datos

Mediante unha folla de extracción estruturada, recompilamos os seguintes datos dos estudos elixibles: data de publicación, primeiro autor, país, deseño do estudo, resultado, tipo de mostra, fonte dos controis, avaliación da exposición, instrumento de medida do resultado, medidas de efecto cun Intervalo de Confianza (IC) do 95%, e variables de axuste. Cando nun estudo se informou de diferentes estimacións, considerouse

a axustada polo maior número de factores de confusión. Cando os autores proporcionaron máis dunha asociación con factores de exposición (por exemplo, nivel educativo e emprego), utilizouse unha estimación agregada destas medidas na análise principal.

#### 4.1.4. Avaliación da calidade dos estudos

Avaliamos a calidade dos estudos incluídos na nosa metaanálise segundo unha escala de 5 puntos extraída da escala de Newcastle-Ottawa.<sup>159</sup> A cada criterio cumprido asignóuselle 1 punto, e 0 puntos se non se cumpriu ou non se informou. A avaliación da calidade recolleu os seguintes criterios: **para todos os estudos: axuste por factores de confusión:** resultados axustados por sexo, idade e estado de saúde mental (1 punto); **medición precisa da duración da exposición** (1 punto); **taxa de participación do 80%** (1 punto). As cuestións metodolóxicas diferentes entre estudos de cohorte e estudos de casos e controis, avaliáronse do seguinte xeito: **para estudos de cohorte: taxa de abandono ou perdas do seguimento inferior ao 20%** (1 punto) e **medición precisa dos cambios en SES durante o seguimento** (1 punto). **Para estudos de casos e controis: uso de casos incidentes** (1 punto) e **controis poboacionais** (1 punto). Consideramos a aqueles estudos que obtiveron 3 puntos ou máis como de baixa calidade, e o resto de estudos como de alta calidade.

#### 4.1.5. Análise estatística

Extraemos os Odds Ratio axustados, cos seus IC do 95%, dos estudos elixibles para as categorías “baixo” e “intermedio” de SES, utilizando como referencia a categoría de SES “alto”. Para obter as medidas de efecto da categoría “SES intermedio”, agrupamos todos os estimadores das categorías intermedias, no caso de que se proporcionara máis dunha. No caso de que a OR proporcionada utilizase a categoría “baixo” como referencia, recalcamos as estimacións, empregando a inversa da OR dada para a categoría “SES alto”, así como o seu IC do 95%. Nestes casos, as estimacións para a categoría “intermedio” non foron calculadas.

Cando non se proporcionaron medidas de efecto axustadas, extraéronse ou calculáronse os ORs crus a partires dos datos dispoñibles. Para un estudo<sup>160</sup>, as estimacións incluídas na metaanálise calculáronse a partires dos datos crus sobre educación e emprego, proporcionados polos autores tras solicitarllo.

En dous estudos, realizados en Estados Unidos e Canadá, as estimacións do OR para o nivel educativo foron proporcionadas a partires de exposicións medidas cunha escala continua, correspondentes a un aumento dun ano de educación.<sup>161, 162</sup> Neles, calculamos o OR e o IC do 95% correspondentes á educación obrigatoria (12 anos), á educación secundaria (15 anos) e á educación superior (17 anos). Un terceiro estudo presentou os seus resultados de forma similar, con estimacións de OR correspondentes ao aumento dunha categoría para os ingresos (sete categorías), clase social (seis categorías) e educación parental (cinco categorías).<sup>163</sup>

Calculamos os OR agrupados (Pooled OR), cos seus IC do 95%, ponderando os logaritmos dos ORs nos estudos de casos e controis, e os logaritmos dos RR nos estudos de cohortes, polo inverso das súas varianzas. Calculamos os OR agrupados para os subgrupos seguintes, definidos a priori: sexo, deseño do estudo, calidade (alta/baixa), indicador SES (índice combinado de SES, nivel educativo, ingresos ou situación laboral), instrumento de medida do resultado (dor autoinformada/escala numérica de valoración (NRS), diagnóstico médico, datos de rexistro ou cuestionario de DC validado), e síndrome de DC. Clasificamos os estudos en dous grupos principais: dor crónica xeneralizada (Chronic Widespread Pain, CWP), segundo a definición do Colexio Americano de Reumatólogos ou equivalente, e síndromes non xeneralizadas mixtas. O grupo mixto está composto por todos os estudos que non se poden englobar na categoría CWP. Incluíu síndromes de dor rexionais e non específicos, e comprendeu os seguintes subgrupos: trastornos por lategazo cervical, osteoartrite de xeonllo, e dor lumbar, definidos como tales polos autores dos respectivos estudos.

Calculamos medidas de efectos fixos e efectos aleatorios. Non obstante, só se presenta o modelo de efectos aleatorios, no caso de que se detectase heteroxeneidade. A heteroxeneidade avalíouse mediante

a proba Q de DerSimonian e Laird, e despois cuantificouse calculando a proporción da varianza total debida á varianza entre estudos ( $R_i$ ).<sup>164</sup>

Avaliamos o nesgo de publicación, en primeiro lugar de xeito visual mediante gráficas de funil, e a maiores mediante a proba de regresión de Egger, para unha aproximación máis cuantitativa.<sup>165</sup> Ademais, o efecto de calquera potencial nesgo de publicación examinouse aplicando o método “Trim-and-Fill”, descrito por Duval e Tweedie.<sup>166</sup> Todas as análises realizáronse utilizando a versión 2.1.1 de HEpiMA<sup>167</sup> e a versión 15.1 de STATA/MP (StataCorp LLC, Tx, EUA).

#### **4.2. RELACIÓN ENTRE DOR CRÓNICA E FACTORES SOCIAIS**

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study., Rheumatology (Oxford). Accepted for publication 22 June, 2021. Manuscript ID: RHE-20-2670.R2*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

#### **4.3. POBOACIÓN DO ESTUDO E CUESTIONARIO**

Este estudo baséase na onda de 2006 da SPHC, un estudo de cohorte que recompila datos dunha mostra aleatoria da poboación do Condado de Estocolmo, unha rexión urbana con aproximadamente 1,4 millóns de habitantes. A SPHC é un estudo de cohorte de base poboacional, que se estableceu no marco das enquisas de saúde pública que se levaron a cabo nos anos 2002, 2006, 2010 e 2014. Baséase nunha mestura de datos obtidos mediante cuestionarios e de rexistros. Os participantes ( $n=115.000$ , con idades  $\geq 18$  anos) das catro enquisas foron agrupados e seguidos lonxitudinalmente, recolléndose datos relativos a saúde, estilos de vida e factores sociais. Os datos auto-informados complementáronse con información do sistema sanitario sueco e dos rexistros administrativos, recollendo información sobre os participantes no estudo, así coma sobre os seus familiares de primeiro grao. A SPHC avalía unha ampla

gama de factores de exposición e desenlaces de saúde. A taxa de resposta global de cada sub-cohorte foi, polo menos, do 70%.<sup>122, 168</sup>

En canto á onda do noso estudo, en 2006 enviáronse cuestionarios postais e a través de internet a participantes seleccionados aleatoriamente de entre 18 e 84 anos, despois dunha estratificación por sexo e área residencial. No recrutamento, 34707 suxeitos responderon ao cuestionario, dos que se excluiron 40 por falta de número identificativo. Os suxeitos que referiron DC ó inicio (n = 11586) foron excluídos do seguimento.

O estado de DC foi avaliado ó inicio usando 3 preguntas do cuestionario de 2006 que consistiron en determinar se, nos últimos 6 meses, os suxeitos tiñan dor no pescozo, ombreiros ou brazos, así como dor lumbar e de cadeira, coxas ou xeonllos. As 5 respostas posibles foron: “Non”, “Si, algúns días nos últimos seis meses”, “Si, algúns días ao mes”, “Si, algúns días á semana” e “Si, todos os días”. Os suxeitos que non referiran dor frecuente nos seis meses anteriores, incluíronse no seguimento e formaron a poboación base, que foi seguida durante 8 anos.

#### **4.3.1. Definición do desenlace**

O resultado definiuse como DC en calquera lugar, medido polas preguntas “Nos últimos seis meses sufriches dor na parte superior das costas ou no pescozo / nas costas baixas / no ombreiro ou nos brazos?”. O estado de DC definiuse como con dor frecuente nos últimos seis meses. A definición do caso estableceuse segundo a definición da IASP.<sup>6</sup>

#### **4.3.2. Definición de exposición**

**Nivel socioeconómico.** Usamos a Clasificación Socioeconómica Sueca, desenvolvida por Statistics Sweden, que divide aos individuos en seis categorías socioeconómicas, segundo o seu estado laboral actual (ou previo, para persoas non traballadoras): traballadores manuais non cualificados, traballadores manuais cualificados, empregados non manuais de nivel baixo, empregados non manuais de nivel intermedio, empregados non manuais de nivel alto, e autónomos.<sup>169</sup> Esta clasificación baséase en 3 aspectos: 1) a posición no proceso de produción, é dicir, a propiedade



ou non dos medios de produción e do lugar na estrutura organizativa, 2) recursos como a educación e a experiencia laboral necesarios para o traballo e 3) prestixio relacionado coa ocupación. A clasificación é entón unha mestura destas características.<sup>170</sup> Os suxeitos desempregados sen experiencia laboral previa foron considerados como perdidos de seguimento nesta variable. Foron un total de 221 persoas dunha poboación estudada de 23081, menos do 1%.

**Carga doméstica.** Avaliamos a carga social total do fogar empregando os seguintes elementos: fogar compartido con nenos menores de 12 anos, horas semanais de traballo doméstico (excluíndo o traballo remunerado), horas semanais dedicadas ao coidado de familiares anciáns e apoio social.

Para avaliar o coidado dos nenos, empregamos a pregunta “Se convives con nenos, cal é a súa idade?” As posibles respostas foron “0-5” e “6-12”. A puntuación foi “1” se se contestou a un deles, “2” se ambos e “0” se non se seleccionou ningún.

O tempo dedicado a traballar na casa definiuse coa pregunta “Cantas horas á semana pasas a traballar na casa?”, Marcando “1” se a resposta foi  $\leq 10$  horas, “2” se foi de 11 a 20 horas e “3” se  $\geq 21$  horas.

Para avaliar se un suxeito tiña familiares para coidar, empregamos as respostas a dúas preguntas: “¿Ten un familiar enfermo ou ancián ao que axude nas tarefas cotiás, visite ou coide?” (Non / Si) e “Se a resposta foi si, de media cantas horas de traballo significa isto para vostede por semana?”. Puntuamos “0” ós que responderon “Non” á primeira pregunta. Para os que responderon “si”, puntuamos “1” aos que responderon  $< 6$  horas á semana e “3” aos que responderon 6 ou máis horas á semana.

Valorouse a falta de apoio social empregando as preguntas “¿Coñece a algunha persoa que lle poida proporcionar apoio persoal por problemas ou crises persoais na súa vida?” e “¿Pode obter axuda de alguén en caso de enfermidade ou problemas prácticos?”, puntuando cada unha delas como “1” se a resposta foi “Non, nunca” ou “Non, normalmente non” e “0” se a resposta foi “Si, sempre” ou “Si, a maioría das veces”.

**Carga laboral.** Avaliamos o esforzo psicosocial no traballo empregando catro preguntas incluídas no cuestionario de base, que xa foron empregadas en estudos previos para este fin.<sup>171</sup> Resumindo, dicotomizamos

as demandas no traballo e o control do traballo en altas e baixas, para obter catro categorías: baixa carga (baixas demandas no traballo e alto control do traballo), traballo activo (altas demandas no traballo e alto control do traballo), traballo pasivo (baixas demandas no traballo e baixo control do traballo) e alta carga laboral (altas demandas no traballo e baixo control do traballo). Este modelo demostrou ter alta consistencia interna e alta fiabilidade.<sup>151</sup>

#### **4.3.3. Control da confusión**

As seguintes covariables foron avaliadas como posibles confusores: sexo, idade, índice de masa corporal (IMC), enfermidade de longa duración, trastornos do sono, comorbilidades (diabetes, asma, enfermidades pulmonares, artrite reumatoide, depresión, fatiga crónica/esgotamento), actividade física, hábito tabáquico, consumo de alcol, nivel de estrés percibido, esforzo físico no traballo nos últimos 12 meses, se a vida familiar se viu afectada ou non polas demandas do traballo, sufrimento psicolóxico (medido segundo o GHQ-12)<sup>121</sup> e nivel de preocupación económica. Aquelas covariables que modificaron as estimacións da Razón de Taxas de Incidencia (Incidence Rate Ratio, IRR) do SES en máis dun 10%, introducíronse no modelo final.<sup>172</sup>

#### **4.3.4. Análise estatística**

As persoa-tempo calculáronse desde a data de administración do cuestionario de base ata o inicio da DC, a perda do seguimento ou o final do estudo, o que primeiro ocorrera. Asumindo unha incidencia constante durante ese período de tempo, ós casos de DC asignóuselles á metade do período comprendido entre o último seguimento e o inicio da enfermidade.

Tamén realizamos análises de interacción aditiva entre o sexo e cada factor de exposición.<sup>173</sup> Nestas, as variables consideráronse binarias, sendo o nivel con menor risco de DC a categoría de referencia.<sup>174</sup> Para cada interacción entre exposición e sexo, calculamos o exceso de risco relativo debido á interacción (Relative Excess Risk due

to Interaction, RERI) axustado, tamén chamado razón de contraste de interacción (Interaction Contrast Ratio), así coma a proporción atribuíble (Attributable Proportion, AP) e o índice de sinerxía (Sinergy Index, S), xunto cos IC do 95% para cada medida de interacción.<sup>173, 174</sup>

Usamos a regresión de Poisson para estimar os IRR de DC e os seus IC do 95%, en relación ós factores sociais. As análises para o nivel socioeconómico axustáronse por idade e vida familiar/fogar afectado negativamente polas demandas do traballo. As análises para carga doméstica e carga laboral axustáronse por a idade e estrés percibido. Todas as análises realizáronse coa versión 15.1 do software STATA/MP (Stata Corp LLC, Tx, EUA)

#### **4.3.5. Análises de robustez**

Para avaliar o efecto das perdas de seguimento no noso estudo, levamos a cabo as seguintes 3 análises. Na primeira análise, realizamos imputacións múltiples mediante ecuacións encadeadas (Multiple Imputations with Chained Equations, MICE) con 20 conxuntos de datos imputados, e posteriormente repetimos cada unha das análises de regresión de Poisson realizadas previamente.<sup>175</sup>

Os datos socioeconómicos de base asociáronse marxinalmente ás perdas de seguimento. Polo tanto, corriximos as perdas nunha segunda análise na que empregamos a ponderación por probabilidade inversa (Inverse Probability Weighting) para recalcular as nosas estimacións. Usamos modelos de regresión loxística con variables de base para calcular a probabilidade prevista de completar o seguimento. A inversa desta probabilidade utilizouse para ponderar os modelos de regresión de Poisson posteriores.<sup>176</sup>

Na terceira análise, recalculamos os índices de taxa de incidencia observados en dous escenarios extremos. Primeiro asumimos que todos os participantes que se perderon durante o seguimento desenvolveron DC, e, posteriormente, asumimos que ningún destes participantes desenvolveu a enfermidade.

#### 4.4. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E EMPEORAMENTO DA DOR CRÓNICA

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;S0007-0912(21)00272-5. doi:10.1016/j.bja.2021.04.021*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Para este estudo tamén utilizamos datos da onda do 2006 da SPHC e os seguimentos de 2010 e 2014, [cuxas características xa comentamos previamente](#).

O estado da dor en 2006, 2010 e 2014 valorouse usando tres preguntas que consistiron en determinar se, nos últimos seis meses, os suxeitos tiveran dor en tres posibles localizacións: pescozo, ombreiros ou brazos; cadeira, coxas ou xeonllos; e dor lumbar. As cinco respostas posibles foron: a) “Non”, b) “Si, algúns días nos últimos seis meses”, c) “Si, uns días ao mes”, d) “Si, uns días á semana” e e) “Si, todos os días”. Os individuos que referiron, cando menos, dor ocasional, é dicir, os que responderon “b”, “c”, “d” ou “e”, en 2006 ou 2010 formaron a poboación de base que se seguiu ata a finalización do estudo. Os participantes que non referiron dor en ningún lugar, nin no recrutamento nin en 2010 (n = 3119), e aqueles sen información do SES no recrutamento (n = 3684) non foron incluídos no estudo.

Da poboación estudada, conseguimos ter datos completos de 9721 individuos con dor nalgunha localización ó inicio, e que completaron seguimento ata 2014.

##### 4.4.1. Avaliación da exposición

O SES no cuestionario de base determinouse mediante a Clasificación Socioeconómica Sueca desenvolvida por Statistics Sweden, [cuxas características describimos previamente](#).<sup>169, 170</sup>

#### 4.4.2. Avaliación do desenlace

O empeoramento da dor mediuse seguindo o modelo de “amplificación da dor”, descrito por Raspe et al,<sup>177</sup> e adaptado ao noso conxunto de datos. Neste modelo, a extensión (ou “amplificación”) da dor localizada avalíase a través de tres dimensións: extensión da dor no tempo ou nas localizacións corporais (Pain), presenza de queixas corporais adicionais (somatización) ou falta de vitalidade (Complaints) e sufrimento psicolóxico, composto por depresión e catastrofismo (Depresiveness). Cada dimensión é puntuada con 0 ou 1 como se explica a continuación, seguindo unha escala de Guttman, de xeito similar á estratificación de tumores TNM, empregada en oncoloxía. Así, por exemplo, un código P1C1D1 denota dor con extensión temporal e/ou rexional, aumento das queixas corporais e sufrimento psicolóxico.

No noso estudo, os elementos incluídos en cada dimensión definíronse como segue:

**Extensión da dor (P).** a) Extensión temporal da dor: puntuouse “1” cando a frecuencia de dor referida aumentou de ocasional a frecuente; b) Extensión rexional da dor: puntuouse “1” se a dor se referiu en máis dunha localización anatómica simultaneamente. Cando un destes compoñentes obtivo unha puntuación de “1”, entón esta dimensión codificouse P1.

**Queixas corporais (C).** Esta dimensión abarcou cinco compoñentes frecuentemente incluídos en cuestionarios e estudos sobre trastornos somatoformes ou síntomas clinicamente inexplicables.<sup>178</sup> Usamos dous elementos dunha sub-escala do cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D), que avalía a calidade de vida auto-percibida relacionada coa saúde, e están relacionados coa dor e ansiedade/depresión.<sup>117</sup> Os 3 compoñentes restantes corresponden a síntomas funcionais auto-referidos: fatiga (empregada como proxy de falta de vitalidade), trastornos do sono e dor de cabeza.

A dimensión completa puntuouse 1 e, polo tanto, clasificouse como C1, se o ítem de fatiga, ou polo menos tres dos catro ítem restantes estaban presentes.

**Sufrimento psicolóxico (D).** A avaliación desta dimensión baseouse na puntuación da versión de 12 ítem do Cuestionario Xeral de Saúde

(GHQ-12), un instrumento amplamente utilizado en saúde pública para medir o sufrimento psicolóxico,<sup>121</sup> que foi validado previamente na poboación sueca.<sup>179</sup> O sufrimento psicolóxico asociouse a trastornos psiquiátricos frecuentes e catastrofización en estudos previos.<sup>179, 180</sup> Unha puntuación  $\geq 3$ , indicativa de sufrimento psicolóxico significativo, codificouse como 1 e, neste caso, a dimensión clasificouse como D1. Se a puntuación global foi  $<3$ , a dimensión clasificouse como D0.

#### **4.4.3. Gradación do empeoramento da dor**

Establecemos 2 niveis de empeoramento da dor, segundo o aumento de estadios de dor crónica durante o seguimento. Un aumento de 1 estadio durante o seguimento, por exemplo, de P0C0D0 a P1C0D0, considerouse “empeoramento moderado”, mentres que un aumento de 2 ou máis estadios, por exemplo, de P0C0D0 a P1C1D0, considerouse “un empeoramento grave”.

#### **4.4.4. Control da confusión**

Baseado en revisións epidemiolóxicas anteriores sobre factores de risco de dor,<sup>65, 154</sup> as seguintes covariables foron avaliadas como posibles confusores: sexo, idade, índice de masa corporal, enfermidade de longa duración, comorbilidades (diabetes, asma, enfermidades pulmonares, artrite reumatoide, depresión, fatiga crónica/esgotamento), actividade física, hábito tabáquico, consumo de alcol, nivel de estrés, esforzo físico no traballo nos últimos 12 meses, e vida familiar alterada ou non polas demandas do traballo e viceversa. Introducíronse no modelo se modificaban o IRR da exposición principal en máis dun 10%.<sup>181</sup>

#### **4.4.5. Análise estatística**

As persoa-tempo calculáronse desde a data de administración do cuestionario de base ata a aparición do agravamento da dor, a perda de seguimento ou o final do estudo, o que primeiro ocorrera. Asumindo unha incidencia constante durante ese período de tempo, ós casos de

empeoramento da dor asignáronselles a metade do período transcorrido entre o último seguimento e a aparición do empeoramento. Só se incluíron casos completos na análise. Non se incluíron observacións con datos de exposición ou resultado perdidos na análise, pero usáronse análises posteriores para avaliar o efecto dos datos perdidos nos resultados.

Usamos a regresión de Poisson para estimar os razón de taxas de incidencia (IRR) do empeoramento da dor e os seus intervalos de confianza do 95% (IC), en relación ao SES. A análise final axustouse por sexo, idade e esforzo físico no traballo.

Tamén realizamos análises estratificadas por fase inicial, tanto para o empeoramento moderado como para o grave. A progresión desde o estadio 0 (dor non crónica local) ata o estadio 1 (dor estendida e/ou cronificada) estableceuse como o primeiro estrato, e o empeoramento desde o estadio 1 ata os estadios 2 ou 3 (é dicir, desde a dor cronificada “simple” ata dor cronificada con sufrimento somático e/ou psicolóxico) como segundo estrato.

Para avaliar a posible influencia da perda no seguimento dos resultados, realizamos unha análise de imputacións múltiples para o empeoramento moderado e grave, tanto para as análises xerais como estratificadas, usando o procedemento de imputación múltiple por ecuacións encadeadas (MICE).<sup>175</sup> Establecemos 40 imputacións de conxuntos de datos, que despois foron agrupadas nunha única estimación de IRR, usando as mesmas covariables que para a análise de casos completos.<sup>182</sup> Todas as análises realizáronse coa versión 15.1 do software STATA/MP (Stata Corp LLC, Tx, EUA).





## 5. RESULTADOS

### 5.1. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E DOR CRÓNICA

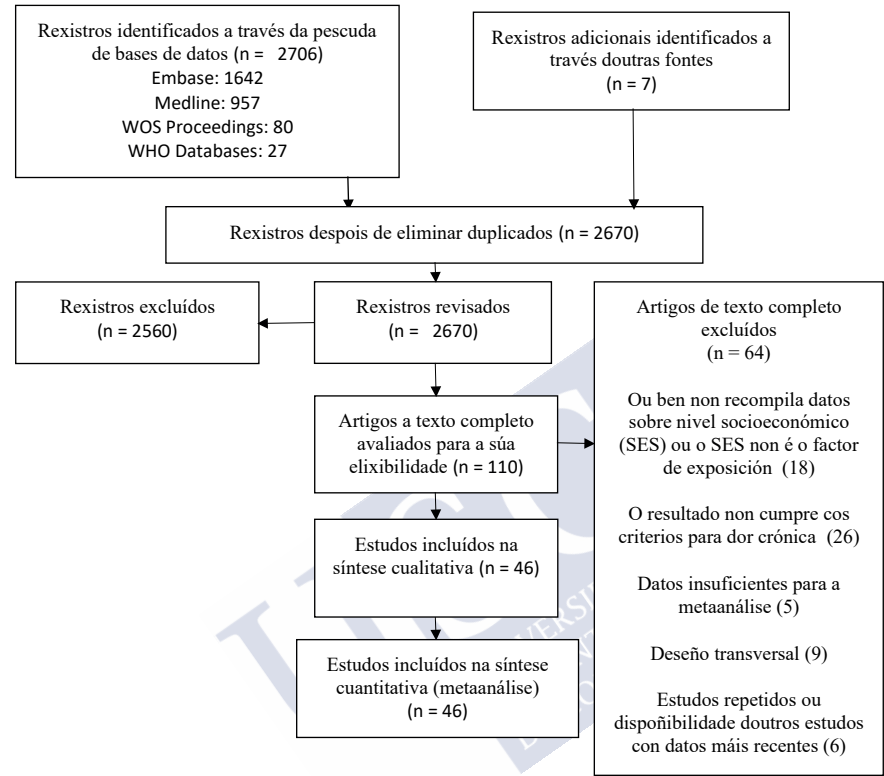
*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1091-1105. doi:10.1093/rheumatology/keaa758*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Na pescuda bibliográfica atopamos 2670 publicacións, das cales 110 seleccionáronse en función do título e do resumo. Despois dunha revisión detallada, 46 estudos finalmente cumpriron os criterios de inclusión da nosa metaanálise (Táboa 1).<sup>67, 150, 160-162, 183-220</sup> Estes estudos leváronse a cabo en 12 países entre 1991 e 2019. O diagrama de fluxo completo do proceso de extracción móstrase na Figura 2.

Figura 2. Diagrama de fluxo da metaanálise sobre nivel socioeconómico e dor crónica.



Táboa 1. Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/Controis	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
1991	Viljari-Juntura	Finlandia	Cohorte	DC lumbar / cervical / ombro (M)	Poboación xeral	154	Nivel educativo, nivel económico	Dor autoterapia/ NRS	OR	2,33 (0,35-15,42)	5,86 (0,28-21,19)	Non	Alta
2002	Bergman	Suecia	Cohorte	CWP	Poboación xeral	2425	Nivel educativo, índice SES	Cuestionario validado de DC	OR	0,97 (0,59-1,58)	1,08 (0,63-1,88)	Non	Baixa
2003	Stern	Suecia	Cohorte	Discapacidade tras lategazo cervical	Poboación xeral	296	Nivel educativo	Dor autoterapia/ NRS	OR	2,08 (1,09-3,98)	Sen datos	Non	Alta
2005	Hendriks	Holanda	Cohorte	DC cervical tras lategazo	Poboación xeral	125	Nivel educativo	Dor autoterapia/ NRS	OR	3,51 (1,05-11,70)	Sen datos	Si	Alta
2005	Kopec	Canada	Cohorte	DC lumbar	Poboación xeral	9552	Nivel educativo, nivel económico, situación laboral	Diagnóstico médico	RR	1,36 (1,09-1,72)	Sen datos	Si	Alta
2005	Östergren	Suecia	Cohorte	DC cervical / ombro	Poboación xeral	4919	Nivel educativo, índice SES	Cuestionario validado de DC	OR	1,70 (1,46-1,99)	1,10 (0,97-1,26)	Non	Baixa
2006	Ang	USA	Cohorte	CWP	Militares veteranos	370	Nivel educativo, Ingresos	Dor autoterapia/ NRS	OR	0,92 (0,76-1,12)	0,90 (0,50-1,60)	Non	Baixa
2006	Berglund	Suecia	Cohorte	DC cervical tras lategazo	Poboación xeral	2280	Nivel educativo, nivel económico	Dor autoterapia/ NRS	OR	1,8 (1,3-2,4)	1,6 (1,2-2,1)	Non	Baixa

Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/ Controls	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2006	Hawker	Canada	Cohorte	Recambio articular de xeonllo/cadeira	Poboación xeral	2411	Nivel educativo, nivel económico, situación laboral	Datos de Rexistros	HR	0,85 (0,64-1,12)	Sen datos	Non	Alta
2006	Jones	Reino Unido	Cohorte	DC lumbar	Poboación xeral	974	Índice SES, situación laboral	Dor autoreferrida /NRS, Cuestionario de DC validado	RR	1,50 (1,30-1,73)	1,30 (1,03-1,60)	Si	Alta
2007	Agabiti	Italia	Cohorte retrospectiva	Recambio articular de cadeira	Poboación xeral	6140	Índice SES	Datos de Rexistros	RR	0,87 (0,81-0,95)	1,01 (0,97-1,06)	Non	Alta
2007	Andersen	Dinamarca	Cohorte	DC Músculo-esquelética grave	Empregados industriais / de servizos	3276	Nivel educativo	Dor autoreferrida / NRS	HR	1,66 (1,08-2,56)	1,36 (0,96-1,92)	Si	Alta
2008	Hestbaek	Dinamarca	Cohorte	DC lumbar	Xemelos	3245	Nivel educativo, nivel económico, índice SES	Cuestionario de DC validado	OR	0,98 (0,91-1,06)	0,94 (0,84-1,04)	Non	Baixa
2008	Kasch	Dinamarca	Cohorte aninhada en EC	DC cervical tras lategazo	Poboación xeral	688	Nivel educativo	Dor autoreferrida / NRS	HR	2,40 (1,44-4,00)	1,78 (1,35-2,35)	Non	Baixa
2009	Carstensen	Dinamarca	Cohorte	DC cervical 12 meses tras lategazo	Poboación xeral	740	Nivel educativo, situación laboral	Dor autoreferrida / NRS	OR	3,03 (1,23-7,14)	Sen datos	Si	Alta

Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/ Controis	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2009	Davies	Reino Unido	Cohorte	CWP	Poboación xeral	3489	Índice SES	Cuestionario de DC validado	OR	1,06 (0,78-1,45)	1,21 (0,88-1,67)	Si	Alta
2009	Friedrich	Austria	Casos / controis	DC lumbar e DC xeralizada musculoesquelética	Poboación xeral/ pacientes de hospital	97/ 97	Nivel económico	Diagnóstico médico	OR	5,41 (0,94-31,08)	Sen datos	Si	Alta
2009	McFarlane	Reino Unido	Cohorte	CWP / DC localizada	Poboación xeral	9377	Índice SES (só en nenos para CWP)	Dor autorefereida/ NRS; Diagnóstico médico	RR	1,25 (1,12-1,40)	1,18 (1,12-1,23)	Si	Alta
2009	Williamson	Australia	Cohorte	DC pos-lesión traumatóxica	Poboación xeral	1290	Nivel educativo	Dor autorefereida/ NRS	OR	1,50 (1,10-1,90)	Sen datos	Si	Alta
2010	Clay	Australia	Cohorte	DC molesto post-lesión traumatóxica	Poboación xeral	150	Nivel educativo	Cuestionario de DC validado	OR	3,80 (1,25-11,76)	Sen datos	Si	Alta
2010	Holmes	Australia	Cohorte	DC tras lesión grave	Poboación xeral	238	Situación laboral	Dor autorefereida/ NRS e diagnóstico médico	OR	4,23 (1,56-11,53)	Sen datos	Si	Alta
2010	Weijnenborg	Holanda	Cohorte	DC abdominal	Mulleres con dor abdominal aguda	115	Nivel educativo, situación laboral	Dor autorefereida/ NRS	OR	2,55 (1,30-5,01)	Sen datos	Non	Baixa
2011	Oostrom	Holanda	Cohorte	DC lumbar	Poboación xeral	4007	Nivel educativo, situación laboral	Dor autorefereida/ NRS	OR	1,09 (0,94-1,28)	0,94 (0,77-1,15)	Non	Baixa

Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/Controis	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2011	Rahman	Canada	Cohorte	Osteoartrite de xeonllo/cadeira	Poboación xeral	34420	Índice SES educativo, nivel SES	Datos de Rexistros	HR	0,75 (0,7-0,8)	Sen datos	Non	Alta
2012	Gale	Reino Unido	Cohorte	CWP	Poboación xeral	6902	Nivel educativo, índice SES	Dor autorefereida/ NRS	RR	1,51 (1,17-1,96)	1,29 (1,13-1,46)	Si	Alta
2012	Gonzalez	Canada	Cohorte	DC lumbar/ migrañas	Poboación xeral	1475	Nivel educativo, nivel económico	Diagnóstico médico	OR	0,99 (0,94-1,05)	0,88 (0,52-1,49)	Non	Baixa
2012	Jordan	Reino Unido	Cohorte	CWP	Poboación xeral	4756	Nivel educativo, nivel económico	Diagnóstico médico	OR	1,56 (1,13-2,16)	1,16 (0,67-2,02)	Si	Baixa
2012	Pamlöf	Suecia	Cohorte	DC cervical molesta	Poboación xeral	18871	Nivel económico	Dor autorefereida/ NRS	OR	1,46 (1,26-1,7)	1,16 (1,04-1,31)	Si	Baixa
2012	Thomten	Suecia	Cohorte	Dor alomenos 1 mes nos últimos 3 meses	Poboación xeral (Mulleres)	2300	Nivel educativo, situación laboral, nivel económico	Dor autorefereida/ NRS e Cuestionario de DC validado	OR	0,97 (0,86-1,09)	Sen datos	Si	Baixa
2013	Holmes	Australia	Cohorte	DC tras lesión moderada ou grave	Poboación xeral	290	Nivel educativo, nivel económico	Dor autorefereida/ NRS	OR	4,4 (1,4-14)	Sen datos	Si	Alta

Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/ Controls	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2013	Hu	Taiwan	Cohorte retrospectiva	DC lumbar	Poboación xeral	12862	Nivel educativo, situación laboral, Índice SES	Datos de Rexistros	HR	1,1 (1,04-1,17)	Sen datos	Non	Alta
2013	Jørgensen	Dinamarca	Cohorte	DC lumbar	Sanitarios	3161	Índice SES	Dor autoreferrida/ NRS	OR	0,98 (0,57-1,68)	0,99 (0,72-1,36)	Non	Baixa
2013	Slade	USA	Cohorte	Dor témporo-mandibular	Poboación xeral	2737	Nivel educativo, nivel económico	Cuestionario de DC de DC validado	HR	1,34 (1,07-1,68)	1,10 (0,94-1,29)	Si	Alta
2014	Daugbjerg	Dinamarca	Cohorte	DC tras histerectomía	Poboación xeral	10093	Nivel educativo, situación laboral, nivel económico	Datos de Rexistros	OR	1,47 (1,35-1,61)	1,24 (1,12-1,37)	Si	Alta
2014	Joseph	USA	Cohorte	DC	Poboación afroamericana afectada por Furacán Katrina	215	Nivel educativo, Índice SES	Dor autoreferrida/ NRS	OR	1,05 (0,92-1,2)	0,51 (1,13-2,01)	Si	Alta
2014	Jöud	Suecia	Casos / controls	DC	Poboación xeral	3730/7460	Nivel educativo, situación laboral, nivel económico	Diagnóstico médico	OR	1,53 (1,41-1,66)	1,34 (1,25-1,44)	Non	Alta

Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/Controis	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2014	Kastelein	Holanda	Cohorte	Síntomas de xeonllo Non traumáticos / Síndrome patelo-femoral	Adolescentes e adultos xoves (12-35 a)	172	Nivel educativo	Dor autoreferida/ NRS	OR	5,31 (2,3-12,31)	Sen datos	Non	Baixa
2014	McBeth	Reino Unido	Cohorte	CWP	Poboación xeral	4326	Nivel educativo, nivel económico, Índice SES	Diagnóstico médico	OR	1,01 (0,86-1,19)	1,20 (0,90-1,50)	Si	Alta
2015	Carstensen	Dinamarca	Cohorte	DC cervical tras lategazo	Poboación xeral	719	Nivel educativo, situación laboral, nivel económico	Dor autoreferida/ NRS	OR	0,92 (0,59-1,44)	0,93 (0,54-1,62)	Non	Baixa
2015	Momi	Reino Unido	Cohorte	CWP	Xemelgos	4234	Índice SES	Cuestionario de DC validado	OR	2,00 (1,32-3,03)	Sen datos	Si	Baixa
2015	Wesseling	Holanda	Cohorte	Osteoartrite de xeonllo	Poboación xeral	705	Nivel educativo	Dor autoreferida/ NRS	OR	2,10 (1,49-2,94)	Sen datos	Non	Baixa
2017	Andersen	Noruega	Cohorte	DC músculo-esquelética	Poboación xeral	4496	Nivel educativo	Dor autoreferida/ NRS	OR	1,73 (1,46-2,05)	1,33 (1,17-1,51)	Si	Baixa
2017	Parry	Reino Unido	Cohorte	DC de xeonllo	Poboación xeral	719	Situación laboral	Dor autoreferida/ NRS	OR	0,76 (0,57-1,03)	0,92 (0,64-1,33)	Non	Baixa



Táboa 1 (cont). Estudos incluídos na metaanálise de nivel socioeconómico e dor crónica.

Ano	Autor	País	Deseño	Síndrome	Tipo de Poboación	Poboación/Controis	Medida da exposición	Medida de resultado	Medida de efecto	SES baixo OR (95%CI)	SES inter-medio OR (95%CI)	Axuste completo	Calidade
2018	Giummarra	Australia	Cohorte	Dor persistente	Accidentados tráfico	74217	Índice SES	Datos de Rexistros	HR	1,20 (1,10-1,32)	Sen datos	Non	Alta
2019	Herrera-Escobar	USA	Cohorte	DC tras accidente de tráfico	Accidentados tráfico	1537	Nivel educativo, nivel económico	Cuestionario de DC validado	OR	1,65 (1,33-2,04)	Sen datos	Si	Alta
2019	Jay	Reino Unido	Cohorte	CWP / DC local	Poboación xeral	2378	Índice SES	Dor autoreferida/ NRS e diagnóstico médico	RR	1,05 (0,98-1,13)	1,06 (0,97-1,17)	Si	Alta

CWP: dor crónica xeneralizada (Chronic Widespread Pain); DC: dor crónica; EC: Ensaio Clínico; H: homes; HR: Hazard Ratio; M: mulleres; NRS: Numerical Rating Scale (escala de valoración numérica); OR: Odds Ratio; SES: nivel socioeconómico (Socio-Economic Status); RR: Risco relativo.

Polo xeral, as análises mostraron unha heteroxeneidade de moderada a alta. Só tres das análises de subgrupos para o SES intermedio mostraron baixa heteroxeneidade. En consecuencia, nos resultados, informamos só de medidas de efectos aleatorios, tal e como recomendan os expertos.

Os gráficos de bosque (forest plot) das análises principais para as categorías de SES baixo e intermedio móstranse nas Figuras 3 e 4, respectivamente. Na análise principal, en comparación co SES alto, atopouse un OR de 1,31 (IC 95% 1,20-1,43) para a asociación entre o SES baixo e a DC, mentres que para o SES medio o OR agrupado foi de 1,16 (IC 95% 1,09-1,23).

Cando estratificamos a nosa análise por sexo (Táboas 2 e 3), observamos que as mulleres de SES baixo e intermedio presentaban un aumento moderado do risco de DC, en comparación coas de nivel alto [OR=1,28 (IC 95% 1,05-1,56) e OR=1,20 (IC 95% 1,02-1,41), respectivamente]. Obtivéronse resultados similares para os homes.

A análise estratificada por deseño incluíu só dous estudos de casos e controis no grupo de SES baixo, cun OR agrupado de 2,10 (IC 95% 0,72-6,15). Nos estudos de cohorte, os resultados foron similares aos da análise global. Non se observaron diferenzas substanciais nas estimacións de risco de DC, tanto nas categorías de SES baixo como intermedio, cando os estudos se estratificaron segundo a calidade.

Todos os indicadores de SES, agás a situación laboral, mostraron asociación coa DC: índices de SES combinados [OR baixo: 1,15 (IC 95%: 1,00-1,33); OR intermedio: 1,11 (IC 95% 1,01-1,23)], nivel educativo [OR baixo: 1,44 (IC 95% 1,28-1,61); OR intermedio: 1,26 (IC 95% 1,15-1,39)], ingresos [OR baixo: 1,25 (IC 95%: 1,12-1,38); OR intermedio: 1,15 (IC 95% 1,06-1,23)].

Figura 3. Gráfico de bosque de estudos sobre nível socioeconómico baixo e dor crónica.

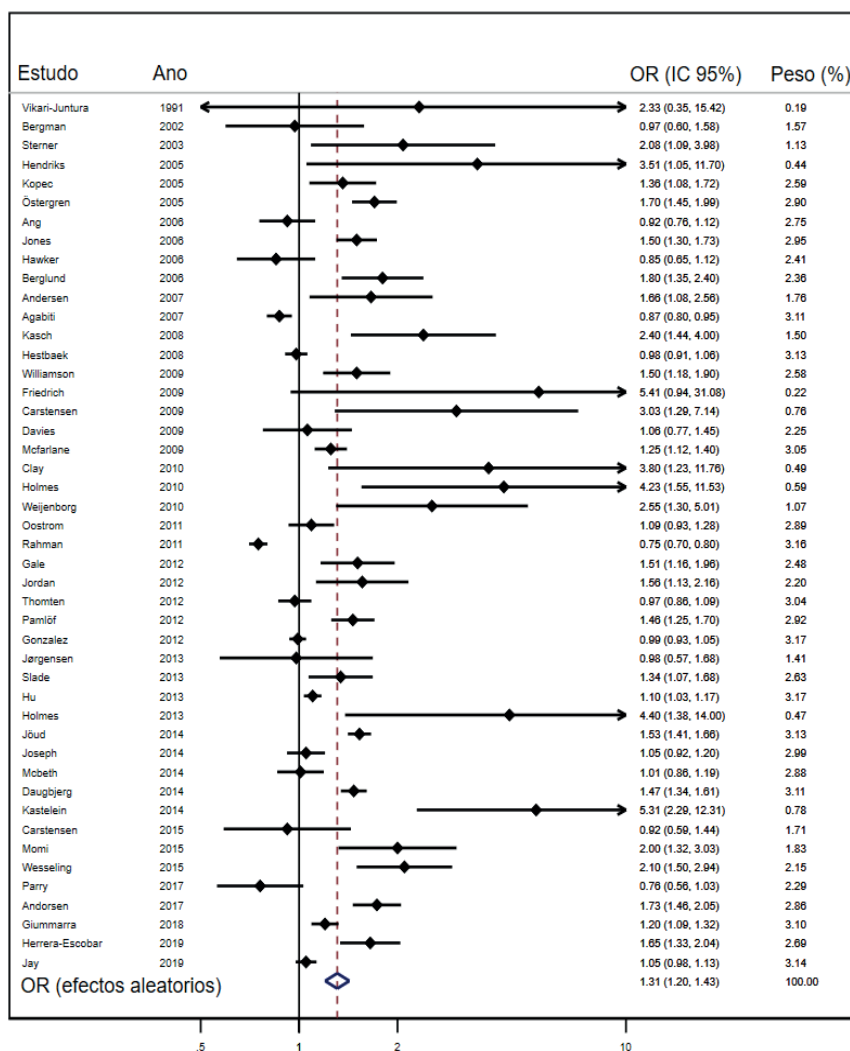
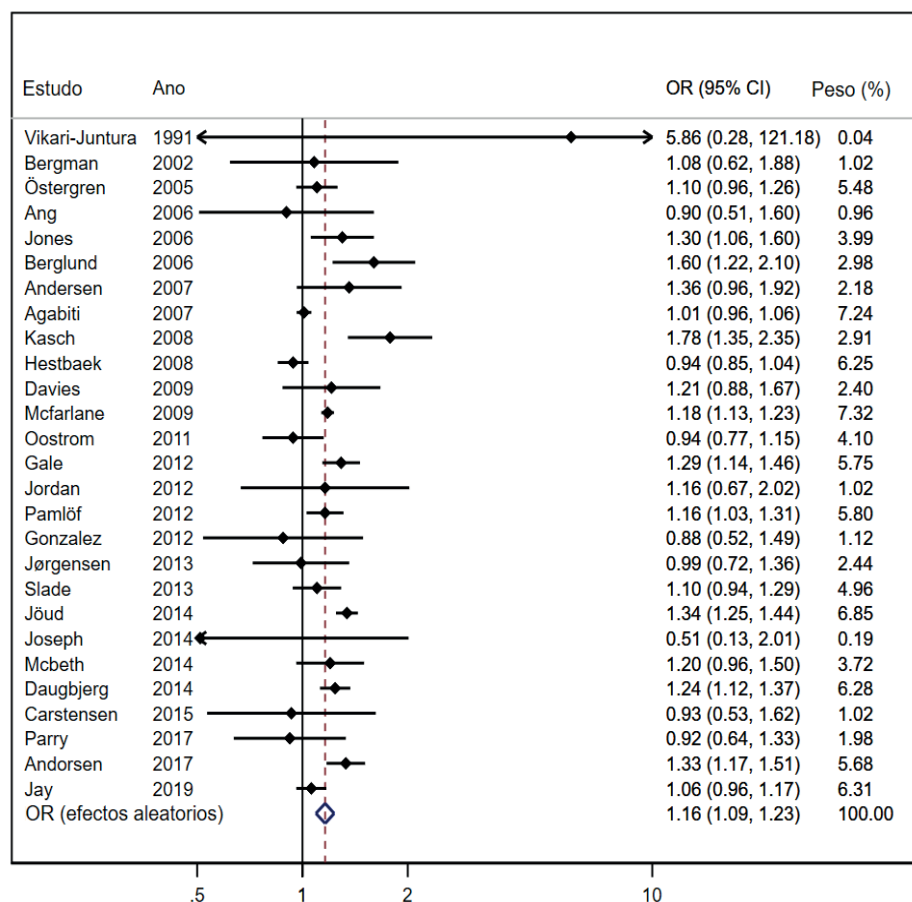


Figura 4. Gráfico de bosque de estudos sobre nível socioeconómico intermedio e dor crónica.



Táboa 2. Odds Ratios (OR) agrupadas e intervalos de confianza (IC) do 95% para dor crónica en SES baixo

	Número de estudos	OR (IC 95%) efectos aleatorios	Ri	p-valor test Q
<b>SES baixo</b>				
<b>Todos os estudos</b>	46	1,31 (1,20 - 1,43)	0,92	0,001
<b>Xénero</b>				
Home	6	1,26 (0,89 - 1,79)	0,96	0,0001
Muller	9	1,28 (1,05 - 1,56)	0,93	0,001
<b>Deseño</b>				
Estudos de casos e controis	2	2,10 (0,72 - 6,15)	0,99	0,16
Estudos de cohortes	44	1,29 (1,19 - 1,41)	0,91	0,001
<b>Calidade</b>				
Alta	27	1,30 (1,15 - 1,46)	0,93	0,001
Baixa	19	1,33 (1,16 - 1,52)	0,91	0,000
<b>Medida do SES</b>				
Índice SES combinado	17	1,15 (1,00 - 1,33)	0,91	0,001
Nivel educativo	37	1,44 (1,28 - 1,61)	0,87	0,001
Situación laboral	18	1,14 (0,98 - 1,33)	0,83	0,001
Ingresos	22	1,25 (1,12 - 1,38)	0,73	0,001
<b>Medida de dor crónica</b>				
Dor autoinformado/NRS	21	1,52 (1,31 - 1,78)	0,84	0,001
Diagnóstico médico	10	1,29 (1,10 - 1,52)	0,93	0,001
Datos de rexistros	6	1,02 (0,82 - 1,26)	0,97	0,001
Cuestionario DC validado	10	1,33 (1,11 - 1,61)	0,91	0,001
<b>Síndrome de dor crónica</b>				
Dor crónica xeneralizada	8	1,19 (1,05 - 1,35)	0,70	0,001
Dor mixta non xeneralizada	38	1,33 (1,21 - 1,47)	0,93	0,001
Dor lumbar	7	1,17 (1,02 - 1,34)	0,86	0,001
Trastornos de lategazo cervical	6	1,88 (1,31 - 2,70)	0,64	0,03
Osteoartrite de xeonllo	4	1,36 (0,75 - 2,45)	0,99	0,001

SES: nivel socioeconómico; NRS: escala numérica de dor (numerical rating scale)

Táboa 3. Odds Ratios (OR) agrupadas e intervalos de confianza (IC) do 95% para dor crónica en SES intermedio.

SES intermedio				
<b>Todos os estudos</b>	27	1,16 (1,09 - 1,23)	0,78	0,001
<b>Xénero</b>				
Home	5	1,22 (1,00 - 1,49)	0,91	0,001
Muller	6	1,20 (1,02 - 1,41)	0,93	0,0001
<b>Deseño</b>				
Estudos de casos e controis	1	1,34 (1,25 - 1,44)	-	-
Estudos de cohortes	26	1,15 (1,08 - 1,22)	0,73	0,0001
<b>Calidade</b>				
Alta	13	1,18 (1,10 - 1,28)	0,83	0,001
Baixa	13	1,13 (1,01 - 1,28)	0,73	0,001
<b>Medida do SES</b>				
Índice SES combinado	12	1,11 (1,01 - 1,23)	0,86	0,001
Nivel educativo	18	1,26 (1,15 - 1,39)	0,55	0,01
Situación laboral	10	1,06 (0,96 - 1,17)	0,00	0,61
Ingresos	9	1,15 (1,06 - 1,23)	0,31	0,18
<b>Medida de dor crónica</b>				
Dor autoinformado/NRS	12	1,19 (1,08 - 1,32)	0,72	0,001
Diagnóstico médico	7	1,20 (1,08 - 1,33)	0,69	0,01
Datos de rexistros	2	1,11 (0,91 - 1,36)	0,95	0,001
Cuestionario DC validado	6	1,09 (0,98 - 1,21)	0,55	0,001
<b>Síndrome de dor crónica</b>				
Dor crónica xeneralizada	7	1,19 (1,14 - 1,23)	0,00	0,87
Dor mixta non xeneralizada	21	1,13 (1,05 - 1,23)	0,86	0,001
Dor lumbar	5	1,03 (0,88 - 1,21)	0,65	0,06
Trastornos de lategazo cervical	3	1,51 (1,13 - 2,01)	0,56	0,12
Osteoartrite de xeonllo	1	0,92 (0,64 - 1,33)	--	--

SES: nivel socioeconómico; NRS: escala numerada de dolor (numerical rating scale)

Os estudos que utilizaron unha medición auto-referida da dor ou NRS [OR baixo 1,52 (IC 95% 1,31-1,78); OR intermedio 1,19 (IC 95% 1,08-1,32)] e diagnóstico médico [OR baixo 1,29 (IC 95% 1,10-1,52); OR intermedio 1,20 (IC 95% 1,08-1,33)] obtiveron Odds Ratios agrupados que mostraron menos heteroxeneidade entre categorías de SES que aqueles que utilizaron datos extraídos de rexistros ou de cuestionarios validados.

Finalmente, a análise estratificada por síndrome de DC mostrou asociacións moderadas entre todos os síndromes e os niveis baixo e intermedio, agás a dor lumbar co SES intermedio e a osteoartrite de xeonllo:

dor crónica xeneralizada [OR baixo: 1,19 (IC 95% 1,05-1,35); OR intermedio: 1,19 (IC 95% 1,14-1,23)]; síndromes non xeneralizados mixtos [OR baixo: 1,33 (IC 95% 1,21-1,47); OR intermedio: 1,13 (IC 95% 1,05-1,23)]; dor lumbar [OR baixo: 1,17 (IC 95% 1,02-1,34); OR intermedio: 1,03 (IC 95%: 0,88-1,21)] e trastornos por lategazo cervical [OR baixo: 1,88 (IC 95% 1,31-2,70); OR intermedio: 1,51 (IC 95% 1,13-2,01)].

## 5.2. NESGO DE PUBLICACIÓN

A avaliación visual do diagrama de funil (funnel plot) dos estudos de SES baixo (Figura 5) mostrou unha asimetría cara á dereita, é dicir, cara ao lado do risco aumentado, mentres o gráfico de funil correspondente aos estudos de SES intermedio (Figura 6) non mostrou ningunha evidencia de asimetría. A avaliación cuantitativa do nesgo de publicación mediante a proba de Egger mostrou evidencia de nesgo de publicación para SES baixo ( $P=0.001$ ), pero non para estudos de SES intermedio ( $P=0.69$ ). Ademais, o método Trim-and-Fill de efectos aleatorios imputou 10 estudos para SES baixo, resultando nun OR agrupado corrixido de 1,23 (IC 95% 1,13-1,34), mentres que para SES intermedio non se imputou ningún estudo.

Figura 5. Diagrama de funil de estudos sobre nivel socioeconómico baixo e dor crónica.

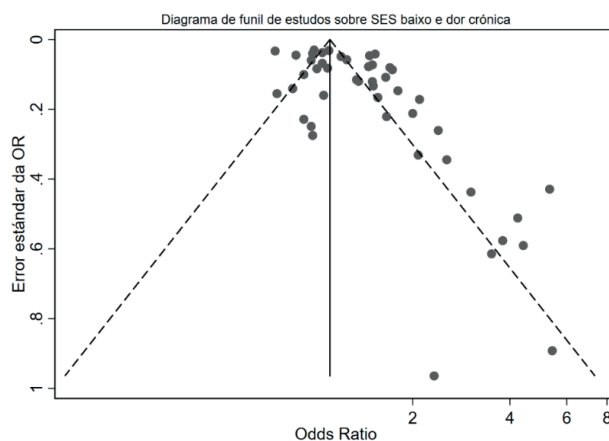
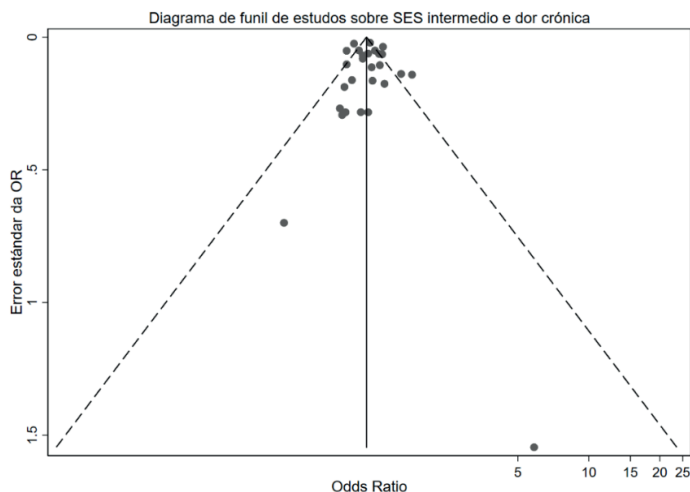


Figura 6. Diagrama de funil de estudos sobre nivel socioeconómico intermedio e dor crónica.



### 5.3. RELACIÓN ENTRE DOR CRÓNICA E FACTORES SOCIAIS

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study., Rheumatology (Oxford). Accepted for publication 22 June, 2021. Manuscript ID: RHE-20-2670.R2*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

As características da poboación de base do estudo preséntanse na Táboa 4. Un total de 23.081 individuos, 11.311 homes e 11.770 mulleres, estaban libres de DC ao comezo do estudo e, polo tanto, foron incluídos no seguimento. En consonancia coa estratificación da mostra, a poboación distribuíuse uniformemente entre sexos e grupos de idade, cunha idade media de 46,83 e 45,28 anos para homes e mulleres, respectivamente.



As categorías de empregados non manuais representaron case dous terzos da mostra, en comparación coas categorías de traballadores manuais non cualificados e cualificados, que, segundo a Clasificación Socioeconómica Sueca, inclúen empregados manuais e traballadores por conta propia. A maioría da poboación tiña baixos índices de carga doméstica e baixa carga laboral. A distribución destes factores foi similar para homes e mulleres.

Un total de 6394 (27,7%) individuos da poboación base non referiron o seu estado de dor durante o seguimento. A poboación final do estudo incluía a 16687 suxeitos.

Táboa 4. Características da poboación estudada (n = 16687) na cohorte de saúde pública de Estocolmo.

Variable	Poboación total		Homes		Mulleres	
	N	%	N	%	N	%
<b>Xénero</b>						
Homes	7892	47,3	-	-	-	-
Mulleres	8795	52,7	-	-	-	-
<b>Idade</b>						
18-35	4386	26,3	1811	22,9	2575	29,3
36-47	4078	24,4	1901	24,1	2177	24,7
48-61	4356	26,1	2168	27,5	2188	24,9
62-84	3867	23,2	2012	25,5	1855	21,1
<b>Nivel socioeconómico</b>						
Traballadores manuais non cualificados	1981	13,0	930	12,8	1051	13,2
Traballadores manuais cualificados	1603	10,5	882	12,2	721	9,0
Empregados non manuais de nivel baixo	2226	14,6	626	8,6	1600	20,1
Empregados non manuais de nivel intermedio	4137	27,2	1808	24,9	2329	29,2
Empregados non manuais de nivel alto	3855	25,3	2098	28,9	1757	22,0
Autónomos	1416	9,3	904	12,5	512	6,4
<b>Puntuación de carga doméstica<sup>b</sup></b>						
0	2225	13,3	1127	14,3	1098	12,5
Baixa	9896	59,4	4848	61,6	5048	57,4
Media	3820	22,9	1654	21,0	2166	24,6
Alta	721	4,3	245	3,1	476	5,4

	Poboación total		Homes		Mulleres	
Variable	N	%	N	%	N	%
<b>Nivel de carga laboral<sup>b</sup></b>						
Baixa carga	9668	80,4	4596	82,1	5072	78,9
Traballo activo	1429	11,9	634	11,3	795	12,4
Traballo pasivo	797	6,6	315	5,6	482	7,5
Alta carga	130	1,1	50	0,9	80	1,2

<sup>a</sup> **Sistema de puntuación de carga doméstica:** fogar con nenos de <12 anos (0-2 puntos), horas semanais de traballo doméstico, excluindo o traballo remunerado (1-3 puntos), horas semanais dedicadas á atención de familiares anciáns (0-3 puntos), apoio social (1 punto). Puntuación: baixa = 1-2, media = 3-4, alta =  $\geq 5$ .

Observamos 4107 novos casos de DC durante o seguimento, que representan 98.122 persoas-ano, o que supón unha taxa de incidencia global de  $0,041 \text{ anos}^{-1}$ ,  $0,035 \text{ anos}^{-1}$  para homes e  $0,047 \text{ anos}^{-1}$  para mulleres.

As análises de interacción (Táboa 5) mostraron unha interacción aditiva positiva moderada entre o sexo feminino e o SES (RERI=0,36, IC 95% 0,13-0,59) e unha tendencia á interacción positiva entre o sexo feminino e a carga laboral (RERI=0,17, IC 95% -0,84-1,19). Non se atopou ningunha interacción entre o sexo e a carga doméstica (RERI=-0,11; IC 95% -0,52-0,29). Os resultados dos estatísticos AP e S confirmaron estes achados.

Táboa 5. Medidas de interacción aditiva entre sexo e factores sociais entre sexo e factores sociais na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo.

Interacción	IRR axustada de dor crónica (IC 95%)	RERI (IC 95%)	AP (IC 95%)	S (IC 95%)
<b>Nivel socioeconómico<sup>a</sup> / Sexo</b>		0,35 (0,12-58)	0,21 (0,08- 0,33)	1,98 (0,89-3,06)
Homes con alto nivel socioeconómico	1 (ref.)			
Mulleres con alto nivel socioeconómico	1,26 (1,16-1,38)			
Homes con baixo nivel socioeconómico	1,09 (0,96-1,26)			
Mulleres con baixo nivel socioeconómico	1,72 (1,51-1,92)			
<b>Puntuación de carga doméstica<sup>b</sup> / Sexo</b>		-0,12 (-0,53-0,28)	-0,08 (-0,36- 0,19)	0,80 (0,24-1,36)

Interacción	IRR axustada de dor crónica (IC 95%)	RERI (IC 95%)	AP (IC 95%)	S (IC 95%)
Homes con puntuación alta	1,33 (1,05-1,70)			
Mulleres con puntuación alta	1,50 (1,25-1,76)			
Homes con puntuación baixa	1 (ref.)			
Mulleres con puntuación baixa	1,29 (1,21-1,38)			
Nivel de carga laboral <sup>b</sup> / Sexo		0,18 (-0,84-1,20)	-0,09 (-0,41-0,59)	1,23 (-0,25-2,71)
Homes con alta carga laboral	1,49 (0,89-2,48)			
Mulleres con alta carga laboral	1,96 (1,27-2,65)			
Homes con baixa carga laboral	1 (ref.)			
Mulleres con baixa carga laboral	1,29 (1,20-1,39)			

IRR: Razón de taxas de incidencia; RERI: Exceso de Risco Relativo debido á Interacción; AP: Proporción Atribuible; S: Índice de Sinerxía.

<sup>a</sup> Axustado por idade e fogar/familia afectado por demandas do traballo; <sup>b</sup> Axustado por idade e estrés percibido.

**Sistema de puntuación:** Nivel socioeconómico: baixo = traballadores manuais, alto = traballadores non manuais e autónomos; Carga doméstica: baixa = 1/2, alta ≥5; carga laboral: baixa = baixa carga/traballo activo/traballo pasivo, alta = alta carga laboral

En xeral, a nosa análise deu resultados diferentes, cando non opostos, ó estratificar os datos por sexo (Táboa 6). Para o **nivel socioeconómico**, observamos que os traballadores manuais cualificados homes (IRR=1,30, IC 95% 1,03-1,66) e os empregados masculinos non manuais de nivel baixo (IRR=1,29, IC 95% 1,00-1,66) teñen taxas máis altas que os traballadores manuais non cualificados, mentres que os resultados do resto de categorías non mostraron evidencia de incremento das taxas de DC. Pola contra, entre as mulleres, as traballadoras manuais cualificadas (IRR=0,85, IC 95% 0,69-1,03) e as traballadoras non manuais de nivel baixo (IRR = 0,76 IC 95% 0,64-0,90), intermedio (IRR=0,70 IC 95% 0,60-0,82) e superior (IRR=0,60 IC 95% 0,50-0,71) mostraron unha diminución das taxas de DC, en comparación coas traballadoras manuais non cualificadas.

Observáronse unhas diferenzas similares no efecto entre homes e mulleres respecto á **carga doméstica**. Entre os homes, os suxeitos cunha alta carga doméstica mostraron unha taxa máis alta que os suxeitos cunha

puntuación de 0 (IRR=1,42, IC 95% 1,07-1,90). Entre as mulleres, cando se comparou con suxeitos con puntuación nula, as persoas cunha carga doméstica baixa (IRR=0,81, IC 95% 0,70-0,94) e intermedia (IRR=0,84 IC 95% 0,71-1,00) mostraron unha diminución na taxa, mentres que os resultados da categoría alta non demostraron evidencia de cambios nas taxas de DC.

En canto ao nivel de **carga laboral**, os suxeitos masculinos con emprego activo mostraron unha taxa máis alta que os suxeitos en empregos con baixa carga laboral (IRR=1,23 IC 95% 1,04-1,46). O resto de categorías semellaron non estar relacionadas coa aparición de DC entre os homes. Entre as mulleres, observamos que os suxeitos con traballos pasivos (IRR 1,21 IC 95% 1,02-1,44) e postos de traballo con alta carga laboral, presentaron taxas máis altas de DC que os suxeitos con postos de traballo con baixa carga laboral (IRR=1,54, IC 95% 1,08-2,19), mentres que os resultados da categoría de traballo activo non demostraron aumento das taxas.

Táboa 6. Razón de taxas de incidencia (IRR) e intervalos de confianza do 95% (IC) da relación entre dor crónica e factores sociais na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo.

	Homes			Mulleres		
	Nº de casos/ anos en risco	IRR cru (95%CI)	IRR axustado (95%CI)	Nº de casos/ anos en risco	IRR cru (95%CI)	IRR axustado (95%CI)
<b>Nivel socioeconómico<sup>a</sup></b>						
Traballadores manuais non cualificados	165/ 506	1	1	333/ 1058	1	1
Traballadores manuais cualificados	208/ 720	1.36 (1.11-1.67)	1.30 (1.02- 1.66)	208/ 648	0.89 (0.75- 1.06)	0.85 (0.69- 1.03)
Empregados non manuais de nivel baixo	151/ 534	1.35 (1.08- 1.68)	1.29 (1.00- 1.66)	431/ 1442	0.79 (0.68- 0.91)	0.76 (0.64- 0.90)
Empregados non manuais de nivel intermedio	382/ 1312	1.12 (0.93- 1.34)	0.97 (0.78- 1.19)	620/ 2124	0.76 (0.67- 0.87)	0.70 (0.60- 0.82)
Empregados non manuais de nivel alto	449/ 1518	1.15 (0.96- 1.37)	0.97 (0.79- 1.20)	442/ 1444	0.71 (0.61- 0.82)	0.60 (0.51- 0.71)
Autónomos	206/ 656	1.24 (1.01- 1.53)	1.06 (0.84- 1.35)	156/ 472	0.92 (0.76- 1.11)	0.86 (0.69- 1.07)

	Homes			Mulleres		
	Nº de casos/ anos en risco	IRR cru (95%CI)	IRR axustado (95%CI)	Nº de casos/ anos en risco	IRR cru (95%CI)	IRR axustado (95%CI)
<b>Puntuación de carga doméstica<sup>b</sup></b>						
0	265/ 890	1	1	303/ 958	1	1
Baixa	1010/ 3368	0.87 (0.76- 0.99)	1.04 (0.89- 1.23)	1348/ 4480	0.92 (0.82- 1.05)	0.81 (0.70- 0.94)
Media	337/ 1154	0.83 (0.71- 0.98)	0.98 (0.81- 1.19)	616/ 1964	1.01 (0.88- 1.15)	0.84 (0.71- 0.99)
Alta	71/ 230	1.29 (1.00- 1.69)	1.42 (1.07- 1.90)	153/ 478	1.19 (0.98- 1.45)	0.95 (0.76- 1.18)
<b>Nivel de carga laboral<sup>b</sup></b>						
Baixa carga	917/ 3134	1	1	1312/ 4364	1	1
Traballo activo	174/ 544	1.43 (1.22- 1.69)	1.23 (1.04- 1.46)	247/ 806	1.25 (1.09- 1.43)	1.06 (0.92- 1.22)
Traballo pasivo	59/ 194	0.98 (0.75- 1.27)	0.98 (0.75- 1.28)	151/ 494	1.29 (1.09- 1.52)	1.21 (1.02- 1.43)
Alta carga	15/ 58	1.65 (0.99- 2.76)	1.62 (0.97- 2.70)	32/ 84	1.79 (1.26- 2.54)	1.55 (1.09- 2.20)

<sup>a</sup> Axustado por idade e fogar/familia afectado polas demandas de traballo; <sup>b</sup> Axustado por idade e estrés percibido.

**Sistema de puntuación de carga doméstica:** fogar con nenos de <12 anos (0-2 puntos), horas semanais de traballo doméstico, excluindo o traballo remunerado (1-3 puntos), horas semanais dedicadas á atención de familiares anciáns (0-3 puntos), apoio social (1 punto).  
Puntuación: baixa = 1-2, media = 3-4, alta = ≥ 5.

Os resultados das análises de robustez, nos que se avaliou o efecto das perdas de seguimento, non diferiron substancialmente dos obtidos nas análises orixinais (Táboa 7). En particular, ningunha estimación puntual, tanto da probabilidade inversa ponderada coma nos procedementos de imputación múltiple, mostrou unha desviación  $\geq 20\%$  das estimacións puntuais sen corrixir. Os resultados da análise de escenarios extremos mostraron cambios moi moderados. O cambio máis notable atopouse na medida de interacción aditiva para a carga no traballo, na que o RERI pasou dunha lixeira interacción positiva (0,18) a ningunha interacción (-0,04) cando se asumiu que ningún dos participantes perdidos durante o seguimento desenvolveron DC, e nos IRRs correspondentes aos niveis altos de carga doméstica (de 1,43 a 0,94) e carga laboral (de 1,62 a 1,12) en homes, cando se asumiu que todos os suxeitos perdidos durante o seguimento desenvolveron DC.

Táboa 7: Razón de taxas de incidencia (IRR) e intervalos de confianza do 95% (IC) das análises de robustez da relación entre dor crónica e factores sociais na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo,

	Homes				
	Observado	Imputación múltiple	Probabilidade inversa ponderada	Suxeitos perdidos considerados casos	Suxeitos perdidos considerados non casos
<b>Nivel socioeconómico<sup>a</sup></b>					
Traballadores manuais non cualificados	1	1	1	1	1
Traballadores manuais cualificados	1,30 (1,02-1,66)	1,17 (0,94-1,45)	1,28 (0,99- 1,65)	1,05 (0,93-1,18)	1,39 (1,09- 1,76)
Empregados non manuais de nivel baixo	1,29 (1,00-0,66)	1,17 (0,93-1,47)	1,31 (1,00-1,73)	0,98 (0,85-1,12)	1,49 (1,15- 1,92)
Empregados non manuais de nivel intermedio	0,97 (0,78-1,19)	0,96 (0,80- 1,16)	0,99 (0,79- 1,25)	0,81 (0,73-0,91)	1,19 (0,97- 1,48)
Empregados non manuais de nivel alto	0,97 (0,79-1,20)	0,98 (0,83- 1,17)	0,99 (0,79- 1,24)	0,82 (0,73-0,91)	1,20 (0,98- 1,48)
Autónomos	1,06 (0,84-1,35)	1,03 (0,84- 1,27)	1,06 (0,82- 1,37)	0,97 (0,85-1,10)	1,14 (0,90- 1,44)
<b>Puntuación de carga doméstica<sup>b</sup></b>					
0	1	1	1	1	1
Baixa	1,04 (0,89-1,23)	1,04 (0,89- 0,21)	1,02 (0,86-1,21)	0,82 (0,74-0,92)	1,31 (1,11- 1,54)
Media	0,98 (0,81-1,19)	0,98 (0,82- 1,17)	0,96 (0,79- 1,17)	0,81 (0,72-0,91)	1,24 (1,03- 1,50)
Alta	1,43 (1,07-0,90)	1,24 (0,94- 1,64)	1,39 (1,03- 1,89)	0,94 (0,79-0,12)	1,73 (1,30- 2,31)
<b>Nivel de tensión laboral<sup>b</sup></b>					
Baixa tensión	1	1	1	1	1
Traballo activo	1,23 (1,04-1,46)	1,16 (0,99- 1,36)	1,24 (1,03- 1,49)	1,06 (0,95-1,18)	1,30 (1,09-1,54)
Traballo pasivo	0,98 (0,75-1,28)	0,99 (0,79- 1,24)	0,96 (0,72- 1,28)	1,05 (0,92-1,19)	0,89 (0,68- 1,16)
Alta tensión	1,62 (0,97-2,70)	1,39 (0,86- 2,23)	1,34 (0,77- 2,34)	1,12 (0,80-1,57)	1,61 (0,96- 2,69)

<sup>a</sup> Axustado por idade e fogar/familia afectado polas demandas de traballo; <sup>b</sup> Axustado por idade e estrés percibido,

**Sistema de puntuación de carga doméstica:** fogar con nenos de <12 anos (0-2 puntos), horas semanais de traballo doméstico, excluindo o traballo remunerado (1-3 puntos), horas semanais adicadas á atención de familiares anciáns (0-3 puntos), apoio social (1 punto), Puntuación: baixa = 1-2, media = 3-4, alta = ≥ 5,

Táboa 7 (cont.): Razón de taxas de incidencia (IRR) e intervalos de confianza do 95% (IC) das análises de robustez da relación entre dor crónica e factores sociais na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo.

	Mulleres				
	Observado	Imputación múltiple	Probabilidade inversa ponderada	Suxeitos perdidos considerados casos	Suxeitos perdidos considerados non casos
<b>Nivel socioeconómico<sup>a</sup></b>					
Traballadores manuais non cualificados	1	1	1	1	1
Traballadores manuais cualificados	0,85 (0,69- 1,03)	0,91 (0,75- 1,10)	0,83 (0,67- 1,03)	0,91 (0,80- 1,03)	0,91 (0,75- 1,11)
Empregados non manuais de nivel baixo	0,76 (0,64- 0,90)	0,85 (0,72- 1,01)	0,70 (0,59- 0,85)	0,80 (0,72- 0,90)	0,90 (0,76- 1,07)
Empregados non manuais de nivel intermedio	0,70 (0,60- 0,82)	0,81 (0,69- 0,94)	0,70 (0,59- 0,82)	0,77 (0,69- 0,85)	0,87 (0,75- 1,02)
Empregados non manuais de nivel alto	0,60 (0,51- 0,71)	0,72 (0,62- 0,85)	0,62 (0,52- 0,74)	0,67 (0,60- 0,75)	0,79 (0,67- 0,93)
Autónomos	0,86 (0,69- 1,07)	0,95 (0,78- 1,16)	0,87 (0,69- 1,10)	0,89 (0,77- 1,04)	1,00 (0,80- 1,24)
<b>Puntuación de carga doméstica<sup>b</sup></b>					
0	1	1	1	1	1
Baixa	0,81 (0,70- 0,94)	0,92 (0,79- 1,07)	0,80 (0,69- 0,94)	0,74 (0,67- 0,83)	1,05 (0,91- 1,23)
Media	0,84 (0,71- 0,99)	0,95 (0,81- 1,12)	0,84 (0,71- 1,00)	0,77 (0,68- 0,86)	1,10 (0,93- 1,31)
Alta	0,95 (0,76- 1,18)	1,03 (0,83- 1,26)	0,92 (0,73- 1,15)	0,84 (0,72- 0,97)	1,18 (0,95- 1,46)
<b>Nivel de tensión laboral<sup>b</sup></b>					
Baixa tensión	1	1	1	1	1
Traballo activo	1,06 (0,92- 1,22)	1,06 (0,92- 1,22)	1,10 (0,95- 1,28)	1,02 (0,92- 1,13)	1,09 (0,94- 1,25)
Traballo pasivo	1,21 (1,02- 1,43)	1,15 (0,97- 1,35)	1,16 (0,96- 1,40)	1,11 (0,99- 1,24)	1,16 (0,98- 1,38)
Alta tensión	1,55 (1,09- 2,20)	1,31 (0,93- 1,84)	1,57 (1,07- 2,32)	1,35 (1,06- 1,72)	1,34 (0,95- 1,91)

<sup>a</sup> Axustado por idade e fogar/familia afectado polas demandas de traballo; <sup>b</sup> Axustado por idade e estrés percibido,

**Sistema de puntuación de carga doméstica:** fogar con nenos de <12 anos (0-2 puntos), horas semanais de traballo doméstico, excluindo o traballo remunerado (1-3 puntos), horas semanais adicadas á atención de familiares anciáns (0-3 puntos), apoio social (1 punto),  
Puntuación: baixa = 1-2, media = 3-4, alta = ≥ 5,

#### 5.4. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E EMPEORAMENTO DA DOR CRÓNICA.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;S0007-0912(21)00272-5. doi:10.1016/j.bja.2021.04.021*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Analizáronse un total de 9721 individuos. A idade media da poboación foi de 49 anos para os homes e 48 anos para as mulleres, con grupos de idade distribuídos uniformemente entre sexos (Táboa 8). A categoría de empregados non manuais representaba case dous terzos da poboación estudada, cunha maioría de mulleres nas categorías baixa e intermedia. Os traballadores manuais non cualificados e os empregados non manuais de nivel baixo referiron con máis frecuencia depresión e sufrimento psicolóxico, mentres que os traballadores manuais e os autónomos referiron o 76% do esforzo físico intenso no traballo. Só un terzo da poboación de base, a maioría mulleres, presentaba niveis de dor > 0.

Táboa 8. Características da poboación do estudo sobre empeoramento da dor na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo (n=9721)

Variable	Idade media (anos)	Mulleres n/%	IMC* (media)	Diabetes n/%	Depresión n/%	Asma n/%	Dislipidemia n/%	Sufrimento psicolóxico <sup>b</sup> n/%	Esforzos pesados laborais n/%
<b>Nivel socioeconómico</b>									
Traballadores manuais non cualificados	48	1164/65,39	25,88	111/6,28	410/23,54	166/9,48	251/14,37	460/26,15	270/24,28
Traballadores manuais cualificados	50	720/51,14	26,02	81/5,81	232/16,90	157/11,27	203/14,67	293/21,09	299/33,22
Empregados non manuais de nivel baixo	52	1281/79,81	25,71	100/6,27	322/20,42	156/9,84	253/15,99	360/22,63	29/2,94
Empregados non manuais de nivel intermedio	52	1502/65,36	25,11	95/4,16	363/16,01	226/9,94	304/13,37	483/21,26	57/3,66



Variable	Idade media (anos)	Mulleres n/%	IMC <sup>a</sup> (media)	Diabetes n/%	Depresión n/%	Asma n/%	Distlipidemia n/%	Sufrimento psicolóxico <sup>b</sup> n/%	Esforzos pesados laborais n/%
Empregados non manuais de nivel alto	51	947/ 55,54	24,88	82/ 4,85	260/ 15,41	152/ 9,02	231/ 13,69	376/ 22,17	4/ 0,33
Autónomos	52	400/ 43,24	25,61	64/ 6,95	116/ 12,75	84/ 9,20	122/ 13,32	164/ 17,90	125/ 18,36
<b>Estadio de dor ó inicio</b>									
0	47	2592/ 56,90	24,94	171/ 3,77	617/ 13,67	357/ 7,89	481/ 10,64	815/ 18,05	337/ 9,95
1	57	1015/ 58,70	25,93	111/ 6,44	120/ 7,00	152/ 8,88	277/ 16,22	0/0	142/ 14,45
2	54	1563/ 68,37	25,99	183 / 8,05	491/ 21,94	283/ 12,53	417/ 18,53	203/ 9,03	194/ 14,24
3	49	818/ 73,63	26,04	67 / 6,09	471/ 43,98	147/ 13,46	187/ 17,14	1111/ 100	110/ 15,65

<sup>a</sup> IMC = Índice de masa corporal. <sup>b</sup> Determinado pola puntuación do General Health Questionnaire > 3. O estadio 1 inclúe só a suxeitos sen sufrimento psicolóxico. O estadio 3 inclúe só a suxeitos con sufrimento psicolóxico.

Aqueles individuos da poboación de base que non deron suficiente información para avaliar completamente o seu nivel de dor durante o seguimento foron excluídos da análise final. Aínda que a magnitude das diferenzas entre os suxeitos con seguimento completo e os que presentaron perda de datos no seguimento é pequena, en xeral os entrevistados con datos perdidos no seguimento presentan unha proporción máis alta de homes e son máis novos e saudables que os suxeitos con seguimento completo (Táboa 9).

Táboa 9. Características da poboación con perda de datos no seguimento (n = 18143)

Variable	Idade media (anos)	Mulleres n/%	IMC <sup>a</sup> (media)	Diabetes n/%	Depresión n/%	Asma n/%	Distipidemia n/%	Sufrimento psicolóxico <sup>b</sup> n/%	Esforzos pesados laborais n/%
<b>Nivel socioeconómico</b>									
Traballadores manuais non cualificados	44	1673/54,94	25,22	133/4,42	433/14,57	256/8,55	241/8,08	618/20,55	446/21,56
Traballadores manuais cualificados	45	978/42,95	25,51	101/4,48	297/13,31	182/8,13	217/9,70	415/18,42	441/28,18
Empregados non manuais de nivel baixo	48	1925/71,64	24,79	104/3,91	364/13,78	231/8,72	251/9,50	500/18,75	54/3,00
Empregados non manuais de nivel intermedio	48	2539/56,75	24,78	150/3,39	511/11,60	346/7,84	398/9,02	762/17,25	80/2,37
Empregados non manuais de nivel alto	48	1803/45,47	24,51	118/3,00	369/9,42	253/6,44	374/9,53	672/17,08	11/0,35
Autónomos	50	577/34,04	25,29	67/4,00	158/9,49	100/6,00	164/9,86	224/13,35	188/14,78
<b>Estadio de dor ó inicio</b>									
0	45	6380/49,77	24,66	355/2,78	1149/9,03	877/6,88	981/7,70	1901/14,96	783/7,88
1	55	1082/52,73	25,60	115/5,63	125/6,15	133/6,54	253/12,47	0/0	142/11,40
2	51	1180/60,02	25,72	134/6,86	416/21,60	195/10,06	258/13,35	235/12,17	178/14,54
3	46	686/67,45	25,65	60/5,95	420/42,73	152/15,12	136/13,63	1017/100	100/15,72

<sup>a</sup> IMC = Índice de masa corporal. <sup>b</sup> Determinado pola puntuación do General Health Questionnaire > 3. O estadio 1 inclúe só a suxeitos sen sufrimento psicolóxico. O estadio 3 inclúe só a suxeitos con sufrimento psicolóxico.

Observamos 3622 novos casos de empeoramento moderado durante o seguimento, que representan 53964 persoas-ano e unha taxa de incidencia global de 0,067 anos<sup>-1</sup>; e 2548 casos de empeoramento grave, que representan 58636 persoas-ano e supoñen unha incidencia. de 0,044 anos<sup>-1</sup>.

Atopáronse asociacións positivas co agravamento moderado da dor en todas as categorías de empregados non manuais, en comparación cos traballadores manuais non cualificados: empregados non manuais

de nivel baixo (IRR 1,21, IC 95% 1,03-1,41), de nivel intermedio (IRR 1,26, IC 95% 1,10-1,44) e de nivel alto (IRR 1,25, IC 95% 1,08-1,45). Ademais, a categoría de autónomos mostrou unha IRR de 1,18, IC 95% 1,01-1,39. Para o empeoramento grave da dor, os resultados non mostraron asociacións relevantes con ningunha das categorías de SES. Os resultados das principais análises móstranse na Táboa 10.

Táboa 10. Razón de taxas de incidencia (IRR) e intervalos de confianza do 95% (IC) de empeoramento da dor relacionados co nivel socioeconómico na Cohorte de Saúde Pública de Estocolmo.

	Nº de casos/ anos en risco	IRR cru (IC 95%)	IRR Axustado <sup>a</sup> (IC 95%)
<b>Empeoramento moderado</b>			
Traballadores manuais non cualificados	605/1498	1(referencia)	1 (referencia)
Traballadores manuais cualificados	484/1136	1.01 (0.90 - 1.14)	1.02 (0.88 - 1.18)
Empregados non manuais de nivel baixo	580/1400	1.06 (0.95 - 1.19)	1.21 (1.03 - 1.41)
Empregados non manuais de nivel intermedio	905/2122	1.19 (1.07 - 1.32)	1.26 (1.10 - 1.44)
Empregados non manuais de nivel alto	679/1546	1.24 (1.11 - 1.38)	1.25 (1.08 - 1.45)
Autónomos	369/878	1.24 (1.09 - 1.41)	1.18 (1.01 - 1.39)
<b>Empeoramento grave</b>			
Traballadores manuais non cualificados	451/1190	1 (referencia)	1 (referencia)
Traballadores manuais cualificados	321/854	0.87 (0.75 - 1.00)	0.93 (0.79 - 1.10)
Empregados non manuais de nivel baixo	433/1190	1.04 (0.92 - 1.19)	0.99 (0.83 - 1.18)
Empregados non manuais de nivel intermedio	604/1684	1.02 (0.90 - 1.15)	0.98 (0.84 - 1.14)
Empregados non manuais de nivel alto	497/1350	1.20 (1.05 - 1.36)	1.03 (0.87 - 1.22)
Autónomos	242/656	1.02 (0.88 - 1.20)	1.02 (0.85 - 1.23)

<sup>a</sup> Axustado por sexo, idade e esforzo físico no traballo.

A análise estratificada por fase inicial de dor mostrou que o efecto do SES intermedio e alto se limita ó empeoramento a partires da etapa 0, que representa dor local e non crónica. As asociacións observadas neste estrato tiveron unha magnitude superior ás da análise principal: empregados non manuais de nivel baixo (IRR 1,33, IC 95% 1,08-1,63),

empregados non manuais de nivel intermedio (IRR 1,54, IC 95% 1,29-1,85), empregados non manuais de nivel alto (IRR 1,69, IC 95% 1,39-2,05) e autónomos (IRR 1,40, IC 95% 1,14-1,72). Non se observou ningún efecto para o empeoramento a partir da etapa 1 ou superior, é dicir, para a dor xa cronificada e estendida (Táboa 11).

A magnitude destas asociacións foi menor para o empeoramento a partires da etapa 0 nos resultados de imputación múltiple: empregados non manuais de nivel intermedio: IRR 1,14, IC 95% 1,00-1,30 e empregados non manuais de nivel alto: IRR 1,15, IC 95% 1,00-1,33 ).

Táboa 11. Análise estratificada por fase inicial de empeoramento da dor na cohorte de saúde pública de Estocolmo.

	Empeoramento a partires da etapa 0		Empeoramento a partires da etapa 1 ou superior	
	IRR axustado <sup>a</sup> (95%CI)	Análise de imputación múltiple	IRR axustado <sup>a</sup> (95%CI)	Análise de imputación múltiple
<b>Empeoramento leve</b>				
Traballadores manuais non cualificados	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
Traballadores manuais cualificados	1,12 (0,92-1,37)	1,04 (0,89-1,21)	0,90 (0,71-1,13)	0,96 (0,80-1,15)
Empregados non manuais de nivel baixo	1,33 (1,08-1,63)	1,10 (0,95-1,28)	1,09 (0,86-1,37)	1,02 (0,85-1,21)
Empregados non manuais de nivel intermedio	1,54 (1,29-1,85)	1,14 (1,00-1,30)	0,97 (0,78-1,20)	0,99 (0,84-1,16)
Empregados non manuais de nivel alto	1,69 (1,39-2,05)	1,15 (1,00-1,33)	0,70 (0,54-0,91)	0,92 (0,78-1,09)
Autónomos	1,40 (1,14-1,72)	1,12 (0,96-1,30)	0,96 (0,74-1,24)	0,98 (0,82-1,17)
<b>Empeoramento grave</b>				
Traballadores manuais non cualificados	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
Traballadores manuais cualificados	0,92 (0,77-1,09)	0,97 (0,84-1,12)	0,93 (0,47-1,81)	0,97 (0,61-1,55)
Empregados non manuais de nivel baixo	0,95 (0,79-1,13)	0,98 (0,85-1,13)	1,12 (0,57-2,22)	1,04 (0,67-1,62)
Empregados non manuais de nivel intermedio	0,95 (0,81-1,11)	0,97 (0,85-1,10)	0,87 (0,46-1,64)	0,96 (0,62-1,48)
Empregados non manuais de nivel alto	0,98 (0,82-1,17)	0,96 (0,83-1,10)	1,17 (0,59-2,35)	1,04 (0,67-1,64)
Autónomos	0,99 (0,82-1,20)	0,99 (0,85-1,14)	0,92 (0,42-2,01)	0,94 (0,57-1,55)

<sup>a</sup> Axustado por idade, sexo e esforzo físico no traballo.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E DOR CRÓNICA

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1091-1105. doi:10.1093/rheumatology/keaa758*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Que nós saibamos, este é a primeira metaanálise que examina a asociación entre SES e DC. Os nosos resultados apoian a existencia dun maior risco de DC asociado a SES baixo e intermedio, comparado con individuos de SES alto. Unha característica notable dos nosos resultados é que, tanto na análise global como nas análises estratificadas, as estimacións agrupadas son constantemente máis altas nas categorías de SES baixo cas da categoría de SES intermedio.

Os resultados do noso estudo subliñan a relevancia dos aspectos psicosociais e ambientais da DC, unha característica a miúdo descoidada no manexo clínico en reumatoloxía, que adoita estar máis centrado nas causas inmediatas da dor (lesións, inflamación). A necesidade dun enfoque multidisciplinar no manexo da dor crónica e a investigación centrada na dor foi defendido enerxicamente nun informe de 2010 do American College of Rheumatologists, que tamén se referiu ós resultados dunha

enquisa clínica na que demostraron que a maioría dos pacientes avaliados por reumatólogos teñen enfermidades non inflamatorias, como artrose, dor lumbar ou fibromialxia.<sup>221</sup>

A asociación entre SES baixo, mala calidade de vida relacionada coa saúde e a aparición de enfermidades crónicas, incluída a DC, foi recollida previamente na literatura,<sup>222, 223</sup> como xa comentamos previamente. As poboacións de SES baixo tenden a presentar unha maior prevalencia e gravidade de DC.<sup>9</sup> Ademais, o SES baixo inclúese entre os principais factores de risco para o desenvolvemento de DC.<sup>37</sup> En pacientes que padecen artrite reumatoide, o SES baixo asociouse ao desenvolvemento de fibromialxia, cuxa característica principal é a dor crónica xeneralizada.<sup>37</sup>

Non obstante, os resultados dos estudos observacionais mostraron ás veces asociacións diverxentes.<sup>194, 197, 213</sup> Isto podería estar en parte relacionado co amplo alcance da definición de SES, que engloba varias medidas de tipo *proxy* heteroxéneas, como son educación, renda, situación laboral ou prestacións sociais. Aínda que estreitamente relacionados coa definición de SES, cada un destes indicadores está asociado a diferentes mecanismos causais potenciais na súa relación coa DC.

Os mecanismos que median a asociación entre SES baixo e DC son múltiples e, probablemente, sinérxicos ou aditivos. En primeiro lugar, o SES baixo está estreitamente relacionado cos traballos manuais, que a miúdo implican unha gran carga de traballo físico e/ou ambientes de traballo con gran carga, características asociadas a lesións laborais musculoesqueléticas e a estrés laboral.<sup>40</sup> En segundo lugar, un nivel educativo baixo está asociado a estratexias de afrontamento da dor ineficaces como a catastrofización, a pescuda de apoio espiritual ou “facerse ilusións”.<sup>224, 225</sup> En terceiro lugar, os estilos de vida pouco saudables como o tabaquismo, o consumo de alcol ou a baixa actividade física, ademais doutros factores sociais e individuais como a falta de apoio social ou o maltrato infantil, son máis prevalentes nas poboacións de SES baixo.<sup>226, 227</sup>

Todos estes mediadores da relación SES-DC están relacionados co estrés crónico e o sufrimento psicolóxico que, en estudos de neuroimaxe realizados tanto en animais coma en humanos, foron relacionados coa disregulación do eixo hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) e cun estado neuroinflamatorio relacionado con varios síndromes de DC, incluíndo a

dor crónica xeneralizada e a dor crónica lumbar.<sup>228</sup> Finalmente, o impacto económico das consecuencias da DC contribúe a pechar o ciclo desta complexa relación SES-DC, agravando e perpetuando esta situación.<sup>38</sup>

O gran número de estudos, a maioría deles de cohortes, que abarcaron 12 países e unha poboación de preto de 175.000 individuos; a alta calidade da maioría da mostra, e a extensa lista de síndromes DC e medidas SES incluídas están entre os principais puntos fortes do noso estudo. Non obstante, algunhas limitacións poden afectar os nosos resultados e deben ser consideradas. Unha posible limitación desta metaanálise é a presenza de nesgo de publicación nos estudos de SES baixo. Este tipo de nesgo pode levar a unha sobrevaloración do efecto dos estudos que presentan resultados positivos, como consecuencia de non incluír pequenos estudos que presenten efectos nulos ou negativos, que tenden a ser rexeitados para a súa publicación.<sup>229</sup> En xeral, os estudos de casos e controis son máis propensos a ser rexeitados que os estudos de cohortes. Só dous estudos incluídos na nosa metaanálise utilizaron un deseño de casos e controis. Para avaliar a magnitude do nesgo da publicación, recalculamos o OR agrupado baixo as seguintes asuncións extremas: (i) os estudos de casos e controis recuperados na nosa busca representan só a metade dos estudos de casos e controis realizados sobre o tema; (ii) os estudos rexeitados atoparon unha asociación nula ( $OR = 1$ ); e (iii) os estudos rexeitados incluían o mesmo número de casos e controis que a media dos estudos de control de casos publicados. Volvemos a calcular o OR agrupado baixo estes supostos extremos, resultando nun OR de 1,28 (IC 95%: 1,18-1,39), similar aos resultados orixinais. No noso estudo realizamos unha busca ampla, sen limitacións de idioma. Adicionalmente, incluimos literatura gris e contactamos con todos os autores dos estudos con datos potencialmente útiles. Ademais, a avaliación cuantitativa do nesgo de publicación polo método Trim-and-Fill imputou 10 artigos, que só reduciron lixeiramente a magnitude do OR de 1,31 a 1,23, mantendo a súa significación estatística e mostrando así un efecto moi limitado deste nesgo sobre os resultados.

Unha segunda limitación importante é a presenza de alta heteroxe-neidade entre estudos que, ata certo punto, se esperaba debido á ampla gama de medidas SES, síndromes de DC e métodos de avaliación da dor

empregados nos diferentes estudos. Esta heteroxeneidade non diminuíu trala estratificación por subgrupos de estudos. Polo tanto, baseamos a nosa interpretación nos odds ratios agrupados de efectos aleatorios, como está recomendado.<sup>230, 231</sup> Os expertos en metaanálise subliñan que non se pode considerar inaceptable ningún grao de heteroxeneidade, sempre que os criterios de elixibilidade estean claros e os datos sexan correctos,<sup>230</sup> e que se debería ver a heteroxeneidade nas metaanálises, debido ás diferenzas entre métodos e poboacións, como a “expectativa, no canto da excepción”.<sup>232</sup>

Tres estudos incluídos na metaanálise rexistraron datos de consultas cirúrxicas ou artroplastia articular total en artrose de xeonllo e cadeira.<sup>183, 195, 213</sup> Este foi considerado un proxy de DC, xa que a artrose está entre as principais causas de DC, mentres que a principal causa de consulta cirúrxica e artroplastia articular total é a dor incapacitante.<sup>213</sup> Isto podería levar a causalidade inversa, xa que os suxeitos con SES baixo poden tender a atrasar a consulta ou a cirurxía en comparación cos individuos con SES elevado. Para dar conta desta posibilidade, realizamos unha análise de sensibilidade excluindo eses estudos das análises principais. Isto resultou nun OR de efectos aleatorios de 1,36 (IC 95%: 1,26-1,48) para SES baixo e de 1,17 (IC 95%: 1,11-1,25) para SES intermedio, moi similar aos resultados iniciais.

Por último, atopamos unha clara predominancia de estudos levados a cabo en países desenvolvidos. Os países de ingresos baixos e medios soen presentar unha maior prevalencia de DC e discapacidade relacionada coa DC cos desenvolvidos,<sup>142</sup> e algunhas características sociais directamente implicadas na determinación do SES, como as condicións de vivenda, as prestacións sociais ou o sistema sanitario, son moi diferentes ás dos países desenvolvidos.<sup>233</sup> Isto afecta á xeneralización e extrapolação dos resultados, e evidencia a necesidade de estudos realizados en países en desenvolvemento, coa fin de avaliar e comparar a magnitude da asociación entre o SES e a DC.

En resumo, esta metaanálise ofrece evidencias dunha asociación moderada, aínda que relevante, entre o nivel socioeconómico e o desenvolvemento de dor crónica. Isto debería terse en conta á hora de despreñar e asignar recursos ás políticas sanitarias, dada a magnitude e relevancia



da dor crónica coma problema de Saúde Pública. Necesítanse máis investigacións prospectivas e estudos de intervención sobre poboacións de países en desenvolvemento, coa fin de medir a incidencia en comunidades con nivel socioeconómico baixo.

## 6.2. RELACIÓN ENTRE DOR CRÓNICA E FACTORES SOCIAIS.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study., Rheumatology (Oxford). Accepted for publication 22 June, 2021. Manuscript ID: RHE-20-2670.R2*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

O obxectivo deste estudo foi dilucidar a relación entre a dor crónica e os principais factores sociais, incluíndo o estado socioeconómico, familiar e laboral; e avaliar se esta relación é diferente entre homes e mulleres. Consideramos á dor crónica como unha patoloxía homoxénea, e empregamos datos prospectivos dunha gran cohorte, representativa da poboación da zona do Concello de Estocolmo.

Os nosos resultados suxiren que o sexo é un modificador de efecto moderado na relación entre factores sociais e DC. Atopamos evidencias de que as relacións entre sexo e SES, e entre sexo e carga laboral diverxen da aditividade, e de que os resultados apoian un aumento moderado da taxa de incidencia de DC en mulleres expostas a altos niveis destes factores sociais. Curiosamente, os homes con niveis baixos a intermedios de SES informaron dunha maior incidencia de DC. As diferenzas na frecuencia e gravidade da DC entre homes e mulleres xa foi descrita en investigacións previas. As mulleres tenden a presentar episodios máis graves de DC e unha maior prevalencia.<sup>150</sup> Esta característica mantense constante entre diferentes SES, idades e países, incluída Suecia.<sup>234</sup>

Ademais, en investigacións anteriores, demostrouse que os factores sociais, e tanto o inicio da DC como a discapacidade relacionada coa DC están relacionados.<sup>37</sup> Unha relación inversa entre SES e DC, como a

observada no noso estudo, xa foi referida previamente en estudos lonxitudinais e transversais. Nunha recente enquisa poboacional a nivel global o sexo, un baixo nivel educativo e os ingresos baixos mostráronse fortemente asociados cunha maior prevalencia de dor nas costas e discapacidade asociada,<sup>235</sup> mentres que un recente estudo de cohortes británico, composto por individuos seguidos dende o nacemento, demostrou que o SES estaba asociado ó padecemento de dor crónica xeneralizada á idade de 45 anos.<sup>193</sup> Estes estudos non presentaron resultados específicos por sexo.

Tanto as investigacións realizadas en animais coma en humanos resaltaron as diferenzas entre machos e femias respecto á nocicepción, o limiar da dor e a analxesia inducida, probablemente debidas a diferenzas nos receptores hormonais e opioides.<sup>29</sup> Varios mecanismos poden explicar estas diferenzas: primeiro, sábese que os estróxenos e a proxesterona interactúan coas células gliais e, segundo, atopáronse diferenzas entre homes e mulleres no sistema serotonina/dopamina, cun estado predominantemente serotóninérxico nos homes.<sup>236</sup> Ademais, os estudos realizados en transexuais que recibiron hormonas sexuais cruzadas demostraron que a inxestión de hormonas gonadais femininas aumenta a sensibilidade á dor e a probabilidade de aparición de síndrome de dor crónica, mentres que os andróxenos e a testosterona exercen un efecto protector contra a dor.<sup>237</sup> Por outra parte, tamén se propuxeron mecanismos xenéticos. Por exemplo, os xenes que codifican a catecol-O-metiltransferasa (COMT), a ciclohidrolasa GTP e o receptor Mu-opioide, un importante sitio de unión aos opiáceos, mostraron efectos diferentes segundo o sexo.<sup>236</sup>

Ademais dos mecanismos hormonais e xenéticos, os factores psicosociais, que inclúen o afrontamento da dor, a exposición ao estrés e os roles de xénero tamén poden explicar as diferenzas entre sexos na aparición da dor.

A relación entre a carga de traballo doméstico e a DC foi escasamente descrita na literatura. Un modesto aumento da prevalencia de dor nas costas e no pescozo atopouse en suxeitos con gran carga nun estudo transversal europeo,<sup>238</sup> mentres que outro estudo xaponés de deseño similar informou dunha maior frecuencia de dor entre os coidadores de persoas con demencia.<sup>152</sup> Ademais, unha metaanálise de 22 estudos

informou dun maior risco de trastornos musculoesqueléticos entre suxeitos con alta carga laboral,<sup>40</sup> mentres que outros estudos tamén mostraron un aumento no risco doutros síndrome dolorosos específicos.<sup>151, 171</sup>

Os mecanismos causais que conectan a carga laboral e, posiblemente, a alta carga de traballo doméstico coa aparición da DC parecen estar relacionados coa interacción entre carga física e estrés causada por factores psicosociais do traballo, como o baixo control sobre o traballo ou as altas demandas laborais.<sup>40</sup> Non obstante, é notable que, no noso estudo, o axuste por nivel de estrés non modificou a asociación entre DC e carga laboral ou carga de traballo doméstico. Estudos de neuroimaxe en animais e humanos suxeriron que o estrés crónico importante ou moderado pode provocar unha disregulación no eixo hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), o que causaría un estado neuroinflamatorio que mostrou estar relacionado con varios síndrome de DC como dor neuropática, fibromialxia ou dor crónica nas costas.<sup>228, 239</sup>

No noso estudo, non podemos excluír algún potencial de nesgo de selección debido ás perdas no seguimento, a pesares dos resultados da nosa extensa avaliación de robustez. De feito, os suxeitos que non completaron o seu seguimento eran un pouco máis novos, incluían unha maior proporción de homes e de individuos sen carga familiar, e pertencían con máis frecuencia á categoría de traballadores non cualificados que os casos completos. O SES baixo relacionouse constantemente cun maior risco de DC en estudos previos, mentres que a incidencia de DC permanece constante coa idade.<sup>65</sup> Así, de existir un nesgo debido á non resposta nestes grupos, destorcería os nosos resultados cara ao valor nulo. O verdadeiro efecto sería entón probablemente maior que o observado no noso estudo. Ademais, o sexo masculino está relacionado cun menor risco de DC en estudos anteriores,<sup>29</sup> mentres que hai escasas evidencias sobre o efecto da carga doméstica sobre a DC. Polo tanto, non se pode descartar un certo grao de sobrevaloración do risco. Finalmente, atopamos unha baixa proporción de suxeitos con alta carga doméstica e alta carga laboral na nosa poboación de estudo. Non obstante, esta baixa proporción non afectou a precisión das nosas estimacións xa que, agás para os homes con alta carga laboral, as estimacións para estas categorías foron estatisticamente significativas.

Os estudos que determinan a incidencia de DC son escasos debido ás dificultades na realización de estudos lonxitudinais.<sup>154</sup> Aínda que a incidencia de DC atopada no noso estudo ( $0,041 \text{ anos}^{-1}$ ) foi similar á doutro estudo sueco recente ( $0,054 \text{ anos}^{-1}$ ),<sup>17</sup> só foi a metade da atopada nun estudo británico ( $0,083 \text{ anos}^{-1}$ ).<sup>16</sup> Esta incidencia relativamente baixa podería explicarse polo feito de que o noso cuestionario de base soamente recolleu a dor localizada na parte superior das costas ou pescozo, na rexión lumbar, e nos ombreiros ou brazos. Esta definición de caso exclúe os síndromes de DC, como a dor neuropática ou as xaquecas, que afectan a outras localizacións corporais, e constitúe unha limitación do noso estudo.

Teoricamente, os factores de exposición poden variar a través do tempo, pero cremos que debería transcorrer un certo lapso entre a exposición a un determinado factor social e o inicio da dor aguda, primeiro, e despois da dor crónica. O efecto da exposición no desenlace non é inmediato. Ademais, o nivel socioeconómico e os demais factores sociais do noso estudo non son exposicións transitorias, senón factores que son estables no tempo. A medición da exposición na poboación de base, en lugar da medición durante o seguimento, é entón a avaliación máis apropiada.

Neste primeiro estudo baseado en datos lonxitudinais dunha gran coorte que avalía a relación entre os factores sociais e o risco de DC, os nosos resultados apoian a evidencia dunha relación de factores sociais modificables comúns como SES, traballo doméstico e carga laboral coa dor crónica que non se pode explicar facilmente polo efecto confusor doutros factores. O feito de que o sexo sexa un importante modificador desta relación é novidoso e merece atención en futuras investigacións.

### 6.3. RELACIÓN ENTRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E EMPEORAMENTO DA DOR CRÓNICA.

*Neste capítulo reproducense contidos do seguinte artigo:*

*Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;S0007-0912(21)00272-5. doi:10.1016/j.bja.2021.04.021*

*Os coautores do mesmo, así coma as súas correspondentes filiacións, foron descritos previamente.*

Os resultados do noso estudo indican que o SES intermedio e alto está asociado a un empeoramento moderado da dor, representado pola progresión de dor non crónica e local a dor crónica ou prolongada. Pola contra, o SES non parece estar ligado a un empeoramento grave, representado pola transición da dor localizada, crónica ou non, a síndromes dolorosos extensos e complexos, que impliquen afectación somática e psicolóxica.

Os resultados do noso estudo non se poden comparar facilmente cos de estudos anteriores, debido á escaseza de investigación sobre a relación entre o SES e o empeoramento da dor. Non obstante, os nosos resultados difiren dos previos que avalían a asociación entre SES e a aparición de DC. De feito, en estudos lonxitudinais anteriores, atopouse unha relación inversa entre SES e aparición de DC, incluíndo dor crónica xeneralizada e dor musculoesquelética crónica.<sup>185, 207</sup> Un recente estudo de cohorte informou de que algúns dos factores do SES, como o baixo nivel educativo ou ser inmigrante, foron preditores de maior sensibilidade á dor e intensidade da dor, pero non da propagación da dor.<sup>68</sup> O noso estudo baséase na clasificación de SES utilizada oficialmente en Suecia. Esta clasificación foi obxecto de críticas por parte de sociólogos e epidemiólogos.<sup>240</sup> De feito, esta clasificación baseada na descrición do traballo pode resultar deficitaria na descrición do complexo concepto de nivel socioeconómico, que implica unha mestura de ingresos, nivel educativo e categoría laboral. Usar outros esquemas de clasificación do SES podería ter dado resultados diferentes aos que obtivemos. Ademais, estudos sociolóxicos recentes realizados en poboación sueca revelaron

a existencia dunha brecha entre a posición obxectiva de clase e a auto-percepción do status social. Ademais, esta percepción é diferente entre xéneros.<sup>241</sup> Por outra parte, o noso estudo baseouse no SES recollido ó inicio. Non se rexistraron os posibles cambios na situación económica que se puideron producir durante os 8 anos de seguimento.

O feito de que o efecto dos niveis máis altos de SES no empeoramento se limite a unha exacerbación moderada da dor localizada, a través da progresión anatómica ou temporal, pero non a través do empeoramento somático ou psicolóxico, da que pensar. Nós propoñemos a hipótese de que o empeoramento moderado e o grave representan dúas entidades separadas que non comparten forzosamente os mesmos determinantes. Usando un concepto similar ao usado na carcinoxénese, o SES elevado desempeñaría o papel de iniciador do proceso de empeoramento, nos estadios iniciais da enfermidade, mentres que outras variables, como os factores xenéticos e psicolóxicos, desempeñarían o papel de promotores ou axentes causantes da progresión a formas graves de empeoramento que inclúen compoñentes de sufrimento psicolóxico. Esta hipótese está parcialmente avalada polos resultados de estudos epidemiolóxicos recentes que demostraron que os elementos que constitúen o SES son determinantes na aparición da dor pero, en xeral, malos preditores da propagación da dor.<sup>68</sup> Pola contra, os factores psicolóxicos de base e os factores xenéticos, incluídos os polimorfismos rs12654778 e rs1042713 nos xenes que codifican os receptores neuroendocrinos beta2-adrenérxicos, mostraron unha maior relación coa propagación da dor en estudos previos.<sup>191, 242</sup>

Os principais puntos fortes deste estudo residen no gran tamaño da mostra, na súa representatividade da poboación da área de Estocolmo e no exhaustivo cuestionario de base, que permite avaliar múltiples posibles confusores. Non obstante, algunhas limitacións poden afectar a interpretación dos resultados e deben ser consideradas. A avaliación das características da dor e as comorbilidades baséase en datos autoinformados. Aínda que esta avaliación carece, en certa medida, do enfoque sofisticado dunha consulta médica especializada, con todo baséase en cuestionarios internacionais totalmente validados.

Aínda que é improbable que actúen coma confusores no noso estudo, algúns factores sen medir, como os polimorfismos xenéticos mencionados anteriormente, poden desempeñar o papel de modificadores do efecto na relación SES-empeoramento da dor. O efecto podería ser diferente se os suxeitos albergaran ou non estes polimorfismos.

A validez externa podería estar limitada pola non participación no estudo. Os suxeitos que foron invitados a participar pero que non responderon foron en maior medida homes, menores de 45 anos, nados fóra de Suecia e con estudos e ingresos menores que os participantes.

Ademais, como unha proporción substancial da poboación base tiña datos perdidos no seguimento, podería terse dado un nesgo de selección, xa que, do mesmo xeito que no estudo anterior, os individuos con datos incompletos teñen unha proporción maior de homes e son máis novos e saudables que os suxeitos cun seguimento completo.<sup>122</sup>

A nosa análise ofrece evidencia dun efecto modesto do SES intermedio e alto no empeoramento moderado da dor, limitado a síndrome doloroso localizado, sen compoñente de sufrimento psicolóxico. A investigación futura debería desentrañar o e avaliar o papel de cada un dos compoñentes do concepto de nivel socioeconómico, así coma os determinantes psicolóxicos e psicosociais tanto ó inicio coma durante o seguimento nos estudos lonxitudinais.





## 7. CONCLUSIONES

1. A metaanálise mostrou un maior risco de desenvolver dor crónica entre os individuos con nivel socioeconómico baixo e intermedio. Esta asociación é máis pronunciada entre os individuos de nivel socioeconómico baixo, e dáse en tódolos síndromes de dor crónica estudados.
2. Os factores sociais están asociados á aparición de dor crónica. O sexo exerce un efecto modificador nesta relación.
3. O nivel socioeconómico medio-baixo aumenta o risco de padecer dor crónica en homes, mentres que os niveis medio-altos resultan protectores en mulleres.
4. A carga de traballo doméstico alta aumenta o risco de dor crónica en homes, mentres que unha carga doméstica baixa resulta protectora en mulleres.
5. A carga laboral elevada aumenta o risco de padecer dor crónica nas mulleres. En cambio, non afecta ó risco en homes.
6. O nivel socioeconómico alto aumenta o risco de que a dor empeore moderadamente, pasando de ser dor non crónica e localizada, a dor crónica e/ou extensa. En cambio, non ten influencia sobre un empeoramento grave da dor, que incorpore síntomas somáticos e sufrimento psicolóxico.

## CONCLUSIONS

1. The meta-analysis showed an increased risk of developing chronic pain among people with low and intermediate socioeconomic status. This association is more pronounced among individuals of low socioeconomic status, and occurs in all of the chronic pain syndromes studied.
2. Social factors are associated with the onset of chronic pain. Sex acts as an effect modifier on this relationship.
3. The lower-to-intermediate socioeconomic status increases the risk of chronic pain in men, while the intermediate-to-higher levels are protective in women.
4. A high household load increases the risk of chronic pain in men, while low household load is protective in women.
5. High job strain increases the risk of chronic pain in women. On the contrary, it does not affect the risk in men.
6. High socioeconomic status increases the risk of mild pain worsening, from non-chronic and localized pain to chronic and/or extensive pain. Notwithstanding, it does not influence the severe worsening of pain, which incorporates somatic symptoms and psychological distress.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bonica JJ. The management of pain, with special emphasis on the use of analgesic block in diagnosis, prognosis, and therapy. Philadelphia: Lea & Febiger; 1953.
2. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl. 1986;3:S1-226.
3. International Association for the Study of Pain. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. Accessed June 6, 2021. <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20042005RighttoPainRelief/factsheet.pdf>
4. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. J Pain Res. 2017;10:2003-2008. doi: 10.2147/JPR.S138864.
5. World Health Organization. International Classification of Diseases Eleventh Revision (ICD-11); World Health Organization; 2019. Accessed June 6, 2021. <https://icd.who.int/en>.
6. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. 2019;160(1): 19-27.
7. Fernández-Hernández M., Bouzas-Pérez D., Martín-Moretón C.. Patología osteomuscular y dolor crónico: rotación multidisciplinar para médicos de Atención Primaria. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017;24( 5 ):256-263.

8. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
9. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385 Suppl 2:S10. doi:10.1016/S0140-6736(15)60805-4
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
11. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. 2015;16(4):811-822. doi:10.1111/pme.12640
12. Todd A, McNamara CL, Balaj M, et al. The European epidemic: Pain prevalence and socioeconomic inequalities in pain across 19 European countries. *Eur J Pain*. 2019;23(8):1425-1436. doi:10.1002/ejp.1409
13. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic pain in denmark and sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248. doi:10.1155/2012/371248
14. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*. 2019;4(6):e779. doi:10.1097/PR9.0000000000000779
15. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11(11):1230-1239. doi:10.1016/j.jpain.2010.07.002

16. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain*. 2002;99(1-2):299-307. doi:10.1016/s0304-3959(02)00138-0
17. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):317-325. doi:10.1080/03009742.2016.1218543
18. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715-24. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009
19. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain--register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain*. Feb 2012;16(2):289-99. doi:10.1016/j.ejpain.2011.07.006
20. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. *Eur J Health Econ*. 2016;17(1):87-98. doi:10.1007/s10198-014-0659-4
21. Morales-Espinoza EM, Kostov B, Salami DC, et al. Complexity, comorbidity, and health care costs associated with chronic widespread pain in primary care. *Pain*. 2016;157(4):818-826. doi:10.1097/j.pain.0000000000000440
22. de Sola H, Salazar A, Dueñas M, Ojeda B, Failde I. Nationwide cross-sectional study of the impact of chronic pain on an individual's employment: relationship with the family and the social support. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012246. doi:10.1136/bmjopen-2016-012246
23. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010364. doi:10.1136/bmjopen-2015-010364
24. Gobina I, Villberg J, Välimaa R, et al. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: Evidence from 42 countries and regions. *Eur J Pain*. 2019;23(2):316-326. doi:10.1002/ejp.1306

25. King S, Chambers CT, Huguet A, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011;152(12):2729-2738. doi:10.1016/j.pain.2011.07.016
26. Thomas E, Mottram S, Peat G, Wilkie R, Croft P. The effect of age on the onset of pain interference in a general population of older adults: prospective findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). *Pain*. 2007;129(1-2):21-27. doi:10.1016/j.pain.2006.09.027
27. Larsson B, Björk J, Börsbo B, Gerdle B. A systematic review of risk factors associated with transitioning from regional musculoskeletal pain to chronic widespread pain. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1084-93. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00117.x
28. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. Use and satisfaction with the Healthcare System of the chronic pain patients in Spain: results from a nationwide study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(11):1813-1820. doi:10.1080/03007995.2016.1211519
29. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52-58. doi:10.1093/bja/aet127
30. Macfarlane GJ, Beasley M, Smith BH, Jones GT, Macfarlane TV. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *Br J Pain*. 2015;9(4):203-212. doi:10.1177/2049463715569806
31. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA, Thacker C, Piette JD. Racial and socioeconomic disparities in disabling chronic pain: findings from the Health and Retirement Study. *J Pain*. 2017;18(12):1459-1467. doi:10.1016/j.jpain.2017.07.005
32. Reyes-Gibby CC, Aday LA, Todd KH, Cleeland CS, Anderson KO. Pain in aging community-dwelling adults in the United States: non-Hispanic whites, non-Hispanic blacks, and Hispanics. *J Pain*. 2007;8(1):75-84. doi:10.1016/j.jpain.2006.06.002
33. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*. 2016;338:36-62. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.04.041

34. Hocking LJ; Generation Scotland, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain*. 2012;16(7):1053-1063. doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00095.x
35. Peters MJ, Broer L, Willemen HL, et al. Genome-wide association study meta-analysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15.2 region. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):427-436. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201742
36. Suri P, Palmer MR, Tsepilov YA, et al. Genome-wide meta-analysis of 158,000 individuals of European ancestry identifies three loci associated with chronic back pain. *PLoS Genet*. 2018;14(9):e1007601. doi:10.1371/journal.pgen.1007601
37. Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain*. 2008;136(3):235-8. doi:10.1016/j.pain.2008.04.003
38. Maly A, Vallerand AH. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain. *Pain Manag Nurs*. 2018;19(1):14-22. doi:10.1016/j.pmn.2017.11.004
39. Teasell RW, Bombardier C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. *Clin J Pain*. 2001;17(4 Suppl):S39-S45. doi:10.1097/00002508-200112001-00010
40. Hauke A, Flintrop J, Brun E, Rugulies R. The impact of work-related psychosocial stressors on the onset of musculoskeletal disorders in specific body regions: A review and meta-analysis of 54 longitudinal studies. *Work & Stress*. 2011;25(3):243--256. doi:10.1080/02678373.2011.614069
41. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis*. 2015;13(1):17. doi:10.1186/s12971-015-0042-y
42. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Prev Med*. 2006;43(6):477-481. doi:10.1016/j.ypmed.2006.07.005
43. Ditte JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011;137(6):1065-1093. doi:10.1037/a0025544

44. Mundal I, Gråwe RW, Bjørngaard JH, Linaker OM, Fors EA. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: the HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:213. doi:10.1186/1471-2474-15-213
45. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(1):. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.028
46. Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime cigarette smoking and chronic widespread and regional pain in later adulthood: evidence from the 1946 British birth cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(8):e021896. doi:10.1136/bmjopen-2018-021896
47. Riley JL 3rd, King C. Self-report of alcohol use for pain in a multi-ethnic community sample. *J Pain.* 2009;10(9):944-952. doi:10.1016/j.jpain.2009.03.005
48. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(10):2179-2192. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.010
49. Beasley M, Freidin MB, Basu N, Williams F, Macfarlane GJ. What is the effect of alcohol consumption on the risk of chronic widespread pain? A Mendelian randomisation study using UK Biobank. *Pain.* 2019;160(2):501-507. doi:10.1097/j.pain.0000000000001426
50. Macfarlane GJ, Beasley M. Alcohol Consumption in relation to risk and severity of chronic widespread pain: results from a UK population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(9):1297-1303. doi:10.1002/acr.22604
51. Kirsch Micheletti J, Bláfoss R, Sundstrup E, Bay H, Pastre CM, Andersen LL. Association between lifestyle and musculoskeletal pain: cross-sectional study among 10,000 adults from the general working population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):609. doi:10.1186/s12891-019-3002-5
52. Brain K, Burrows TL, Rollo ME, et al. A systematic review and meta-analysis of nutrition interventions for chronic noncancer pain. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):198-225. doi:10.1111/jhn.12601



53. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD011279. doi:10.1002/14651858.CD011279.pub2
54. Alzahrani H, Shirley D, Cheng SWM, Mackey M, Stamatakis E. Physical activity and chronic back conditions: a population-based pooled study of 60,134 adults. *J Sport Health Sci*. 2019;8(4):386-393. doi:10.1016/j.jshs.2019.01.003
55. Shiri R, Falah-Hassani K. Does leisure time physical activity protect against low back pain? Systematic review and meta-analysis of 36 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(19):1410-1418. doi:10.1136/bjsports-2016-097352
56. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Is there a U-shaped relationship between physical activity in leisure time and risk of chronic low back pain? A follow-up in the HUNT Study. *BMC Public Health*. 2016;16:306. doi:10.1186/s12889-016-2970-8
57. Solovev A, Watanabe Y, Kitamura K, et al. Total physical activity and risk of chronic low back and knee pain in middle-aged and elderly Japanese people: The Murakami cohort study. *Eur J Pain*. 2020;24(4):863-872. doi:10.1002/ejp.1535
58. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967. doi:10.1155/2015/904967
59. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):785-791. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01644.x
60. Beserra SR, Souza F, Sarni R, Pereira M. Association between low vitamin D levels and the greater impact of fibromyalgia. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):436-442. doi:10.14740/jocmr4136
61. Thörneby A, Nordeman LM, Johanson EH. No association between level of vitamin D and chronic low back pain in Swedish primary care: a cross-sectional case-control study. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):196-204. doi:10.1080/02813432.2016.1183557

62. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Mai XM, Langhammer A, Zwart JA. Is there an association between vitamin D status and risk of chronic low back pain? A nested case-control analysis in the Nord-Trøndelag Health Study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018521. doi:10.1136/bmjopen-2017-018521
63. McCabe PS, Pye SR, Beth JM, et al. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: results from the European Male Ageing Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:32. doi:10.1186/s12891-016-0881-6
64. Mauck MC, Linnstaedt SD, Bortsov A, et al. Vitamin D insufficiency increases risk of chronic pain among African Americans experiencing motor vehicle collision. *Pain*. 2020;161(2):274-280. doi:10.1097/j.pain.0000000000001728
65. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13-8. doi:10.1093/bja/aet123
66. Artus M, Campbell P, Mallen CD, Dunn KM, van der Windt DA. Generic prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012901. doi:10.1136/bmjopen-2016-012901
67. Bergman S, Herrström P, Jacobsson LT, Petersson IF. Chronic widespread pain: a three year followup of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol*. 2002;29(4):818-825.
68. Larsson B, Dragioti E, Grimby-Ekman A, Gerdle B, Björk J. Predictors of chronic pain intensity, spread, and sensitivity in the general population: A two-year follow-up study from the SWEPAIN cohort. *J Rehabil Med*. 2019;51(3):183-192. doi:10.2340/16501977-2519
69. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009;29(44):13746-13750. doi:10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009
70. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage*. 2008;42(2):845-849. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.044

70. TJ G. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-2298. doi:10.2147/JPR.S144066
72. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(10):725-734. doi:10.1097/EJA.0000000000000319
73. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Res.* 2017;6:1054. doi:10.12688/f1000research.11101.1
74. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2007;129(3):332-342. doi:10.1016/j.pain.2007.01.022
75. Viana MC, Lim C, Garcia Pereira F, et al. Previous mental disorders and subsequent onset of chronic back or neck pain: findings from 19 countries. *J Pain.* 2018;19(1):99-110. doi:10.1016/j.jpain.2017.08.011
76. de Heer EW, Ten Have M, van Marwijk H, et al. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. *Pain.* 2018;159(4):712-718. doi:10.1097/j.pain.0000000000001133
77. Gerrits MM, van Marwijk HW, van Oppen P, van der Horst H, Penninx BW. Longitudinal association between pain, and depression and anxiety over four years. *J Psychosom Res.* 2015;78(1):64-70. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.10.011
78. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(20):2099-2110. doi:10.1001/jama.2009.723
79. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK. Unpacking the burden: understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain.* 2012;153(2):293-304. doi:10.1016/j.pain.2011.09.018

80. van Hecke O, Hocking LJ, Torrance N, et al. Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: analysis of a family-based cohort and twin study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170653 doi:10.1371/journal.pone.0170653
81. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*. 2010;14(4):380-386. doi:10.1016/j.ejpain.2009.07.006
82. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1815-1822. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211476
83. Bigand T, Wilson M, Bindler R, Daratha K. Examining risk for persistent pain among adults with overweight status. *Pain Manag Nurs*. 2018;19(5):549-556. doi:10.1016/j.pmn.2018.02.066
84. Dong HJ, Larsson B, Levin LÅ, Bernfort L, Gerdle B. Is excess weight a burden for older adults who suffer chronic pain?. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):270. doi:10.1186/s12877-018-0963-4
85. Majedi H, Amini MH, Yousefshahi F, et al. Predicting Factors of Pain Duration in Patients with Chronic Pain: A Large Population-based Study. *Anesth Pain Med*. 2020;10(1):e95776. doi:10.5812/aapm.95776
86. Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. *J Pain*. 2010;11(7):628-635. doi:10.1016/j.jpain.2009.10.004
87. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408. doi:10.2147/JPR.S55598
88. Mathias JL, Cant ML, Burke A. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;52:198-210. doi:10.1016/j.sleep.2018.05.023
89. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, Pieh C. Chronic pain and sleep disorders in primary care. *Pain Res Treat*. 2017;2017:9081802. doi:10.1155/2017/9081802

90. Nitter AK, Pripp AH, Forseth KØ. Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scand J Pain*. 2012;3(4):210-217. doi:10.1016/j.sjpain.2012.04.001
91. Aili K, Andersson M, Bremander A, Haglund E, Larsson I, Bergman S. Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):390. doi:10.1186/s12891-018-2310-5
92. Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic pain. *Pain*. 2016;157(10):2158-2159. doi:10.1097/j.pain.0000000000000676
93. Nelson S, Simons LE, Logan D. The Incidence of adverse childhood experiences (ACEs) and their association with pain-related and psychosocial impairment in youth with chronic pain. *Clin J Pain*. 2018;34(5):402-408. doi:10.1097/AJP.0000000000000549
94. Sachs-Ericsson N, Kendall-Tackett K, Hernandez A. Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse Negl*. 2007;31(5):531-547. doi:10.1016/j.chiabu.2006.12.007
95. Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014;76(1):2-11. doi:10.1097/PSY.0000000000000010
96. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T70-T92. doi:10.1016/j.jpain.2016.01.001
97. Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ. Self-management of chronic pain: a population-based study. *Pain*. 2005;113(3):285-292. doi:10.1016/j.pain.2004.12.004
98. Kroska EB. A meta-analysis of fear-avoidance and pain intensity: the paradox of chronic pain. *Scand J Pain*. 2016;13:43-58. doi:10.1016/j.sjpain.2016.06.011

99. Zale EL, Lange KL, Fields SA, Ditre JW. The relation between pain-related fear and disability: a meta-analysis. *J Pain*. 2013;14(10):1019-1030. doi:10.1016/j.jpain.2013.05.005
100. Aggarwal VR, Fu Y, Main CJ, Wu J. The effectiveness of self-management interventions in adults with chronic orofacial pain: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Eur J Pain*. 2019;23(5):849-865. doi:10.1002/ejp.1358
101. Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. 2011;22(5):745. doi:10.1097/EDE.0b013e318225c2be
102. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9. doi:10.1126/science.150.3699.971
103. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019;131(3):185-198. doi:10.1080/00325481.2019.1574403
104. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
105. Goicoechea C, Martín MI. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2006;2 Suppl 1:S5-S9. doi:10.1016/S1699-258X(06)73075-3
106. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease?. *J Pain*. 2009;10(11):1113-1120. doi:10.1016/j.jpain.2009.09.001
107. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015;87(3):474-491. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005
108. Apkarian AV, Reckziegel D. Peripheral and central viewpoints of chronic pain, and translational implications. *Neurosci Lett*. 2019;702:3-5. doi:10.1016/j.neulet.2018.11.040
109. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):19-25. doi:10.1093/bja/aet124

110. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-126. doi:10.1016/0304-3959(86)90228-9
111. Salaffi F, Sarzi- Puttini P, Atzeni F. How to measure chronic pain: new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):164-186. doi:10.1016/j.berh.2015.04.023
112. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5
113. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain*. 2009;144(1-2):35-42. doi:10.1016/j.pain.2009.02.007
114. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2003;30(2):369-378.
115. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2003;106(3):337-345. doi:10.1016/j.pain.2003.08.001
116. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
117. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72. doi:10.1016/0168-8510(96)00822-6
118. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-1840.
119. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine*. 1983;8(2):141-144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004



120. Beck K AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
121. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med*. 1997;27(1):191-7. doi:10.1017/s0033291796004242
122. Svensson AC, Fredlund P, Laflamme L, et al. Cohort profile: The Stockholm Public Health Cohort. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1263-72. doi:10.1093/ije/dys126
123. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994;23(2):129-138.
124. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50(2):133-149. doi:10.1016/0304-3959(92)90154-4
125. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810-833. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c43103
126. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); April 2020. Accessed June 7, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556229/>
127. National Institute for Health and Care Excellence . Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); April 7, 2021. Accessed June 7, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569960/>



128. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010671. doi:10.1002/14651858.CD010671.pub2
129. Williams A, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub4
130. Haller H, Lauche R, Sundberg T, Dobos G, Cramer H. Craniosacral therapy for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;21(1):1. doi:10.1186/s12891-019-3017-y
131. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD008208. doi:10.1002/14651858.CD008208.pub5
132. Smith SL, Langen WH. A systematic review of mindfulness practices for improving outcomes in chronic low back pain. *Int J Yoga.* 2020;13(3):177-182. doi:10.4103/ijoy.IJOY\_4\_20
133. Ball EF, Nur Shafina Muhammad Sharizan E, Franklin G, Rogozińska E. Does mindfulness meditation improve chronic pain? A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(6):359-366. doi:10.1097/GCO.0000000000000417
134. Beal BR, Wallace MS. An overview of pharmacologic management of chronic pain. *Med Clin North Am.* 2016;100(1):65-79. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.006
135. García-Andreu Jorge. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anest. Méx.* 2017;29( Supl 1 ):77-85.
136. Maas ET, Ostelo RW, Niemisto L, et al. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008572. doi:10.1002/14651858.CD008572.pub2
137. Deer TR, Grider JS, Lamer TJ, et al. A systematic literature review of spine neurostimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med.* 2020;21(7):1421-1432. doi:10.1093/pm/pnz353

138. Henssen D, Kurt E, van Cappellen van Walsum AM, et al. Long-term effect of motor cortex stimulation in patients suffering from chronic neuropathic pain: an observational study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191774. doi:10.1371/journal.pone.0191774
139. Sokal P, Harat M, Zieliński P, Furtak J, Paczkowski D, Rusinek M. Motor cortex stimulation in patients with chronic central pain. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(2):289-296. doi:10.17219/acem/40452
140. Tilbury C, Holtslag MJ, Tordoir RL, et al. Outcome of total hip arthroplasty, but not of total knee arthroplasty, is related to the preoperative radiographic severity of osteoarthritis. A prospective cohort study of 573 patients. *Acta Orthop*. 2016;87(1):67-71. doi:10.3109/17453674.2015.1092369
141. Jonas WB, Crawford C, Colloca L, et al. Are invasive procedures effective for chronic pain? A systematic review. *Pain Med*. 2019;20(7):1281-1293. doi:10.1093/pm/pny154
142. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen KA. Chronic Pain Without Clear Etiology in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2016;122(6):2028-2039. doi:10.1213/ANE.0000000000001287
143. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Shotwell M, Han X, McQueen K. A systematic review and meta-analysis of the global burden of chronic pain without clear etiology in low- and middle-income countries: trends in heterogeneous data and a proposal for new assessment methods. *Anesth Analg*. 2016;123(3):739-748. doi:10.1213/ANE.0000000000001389
144. Calixto OJ, Anaya JM. Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):641-654. doi:10.1016/j.autrev.2013.12.002
145. Shin A, Shin S, Kim JH, et al. Association between socioeconomic status and comorbidities among patients with rheumatoid arthritis: results of a nationwide cross-sectional survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1617-1622. doi:10.1093/rheumatology/kez081

146. Wolfe F, Häuser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain*. 2011;152(2):291-299. doi:10.1016/j.pain.2010.09.027
147. Putrik P, Sokka T, Ramiro S, Boonen A. Impact of socioeconomic gradients within and between countries on health of patients with rheumatoid arthritis (RA): lessons from QUEST RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(5):705-720. doi:10.1016/j.berh.2012.07.011
148. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132 Suppl 1(Suppl 1):S26-S45. doi:10.1016/j.pain.2007.10.014
149. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184-189. doi:10.4415/ANN\_16\_02\_09
150. Palmlöf L, Skillgate E, Alfredsson L, et al. Does income matter for troublesome neck pain? A population-based study on risk and prognosis. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(11):1063-1070. doi:10.1136/jech-2011-200783
151. Rasmussen-Barr E, Grooten WJ, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for neck/shoulder/arm pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005103. doi:10.1136/bmjopen-2014-005103
152. Goren A, Montgomery W, Kahle-Wroblewski K, Nakamura T, Ueda K. Impact of caring for persons with Alzheimer's disease or dementia on caregivers' health outcomes: findings from a community based survey in Japan. *BMC Geriatr*. 2016;16:122. doi:10.1186/s12877-016-0298-y
153. Leadley RM, Armstrong N, Lee YC, Allen A, Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012;26(4):310-325. doi:10.3109/15360288.2012.736933

154. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e283. doi:10.1016/j.bja.2019.03.023
155. Harlow BL, Stewart EG. Adult-onset vulvodynia in relation to childhood violence victimization. *Am J Epidemiol*. 2005;161(9):871-880. doi:10.1093/aje/kwi108
156. Kopec JA, Sayre EC, Esdaile JM. Predictors of back pain in a general population cohort. *Spine*. 2004 Jan 1;29(1):70-7; discussion 77-8. doi: 10.1097/01.BRS.0000103942.81227.7F. PMID: 14699279.
157. Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):267-273. doi:10.1093/aje/kwr087
158. Hoofwijk D, Fiddelers A, Emans PJ, et al. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and global surgical recovery 1 year after outpatient knee arthroscopy: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2017. doi:10.1097/MD.0000000000002017
159. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-605. doi:10.1007/s10654-010-9491-z
160. Kasch H, Qerama E, Kongsted A, Bendix T, Jensen TS, Bach FW. Clinical assessment of prognostic factors for long-term pain and handicap after whiplash injury: a 1-year prospective study. *Eur J Neurol*. 2008;15(11):1222-1230. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02301.x
161. Joseph NT, Matthews KA, Myers HF. Conceptualizing health consequences of Hurricane Katrina from the perspective of socioeconomic status decline. *Health Psychol*. 2014;33(2):139-146. doi:10.1037/a0031661

162. Gonzalez A, Boyle MH, Kyu HH, Georgiades K, Duncan L, MacMillan HL. Childhood and family influences on depression, chronic physical conditions, and their comorbidity: findings from the Ontario Child Health Study. *J Psychiatr Res.* 2012;46(11):1475-1482. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.004
163. Hestbaek L, Korsholm L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. Does socioeconomic status in adolescence predict low back pain in adulthood? A repeated cross-sectional study of 4,771 Danish adolescents. *Eur Spine J.* 2008;17(12):1727-1734. doi:10.1007/s00586-008-0796-5
164. Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1999;150(2):206-215. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009981
165. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
166. Costa-Bouzas J, Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. HEpiMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2001;64:101–7. doi: 10.1016/s0169-2607(00)00087-0
167. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2000;56(2):455-463. doi:10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x
168. Hälsa Stockholm - för forskare. Stockholm Public Health Cohort for researchers. Accessed June 7, 2021. <https://www.folkhalsoguiden.se/halsa-stockholm/halsa-stockholm---for-forskare/>
169. Statistics Sweden. Swedish socioeconomic classification. Örebro: Statistics Sweden; 1982.
170. Gouiedo L. The Swedish Socio-Economic Classification: rationale and fields of application. *Int Classif.* 1988;15(2):73-84.

171. Rasmussen-Barr E, Grooten WJA, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for low-back pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden. *J Rehabil Med.* 2017;49(7):591-597. doi:10.2340/16501977-2249
172. Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol.* 1996;25(6):1107-1116.
173. Rothman KJ. *Modern Epidemiology.* 1st ed. Boston: Little, Brown & Co; 1986:168-180.
174. Knol MJ, VanderWeele TJ, Groenwold RH, Klungel OH, Rovers MM, Grobbee DE. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(6):433-438. doi:10.1007/s10654-011-9554-9
175. Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Survey methodology.* 2001;27(1):85-96.
176. Seaman SR, White IR. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(3):278-295. doi:10.1177/0962280210395740
177. Raspe H, Hüppe A, Matthis C. Theorien und modelle der chronifizierung: auf dem weg zu einer erweiterten definition chronischer rückenschmerzen [Theories and models of chronicity: on the way to a broader definition of chronic back pain]. *Schmerz.* 2003;17(5):359-366.
178. Zijlema WL, Stolk RP, Löwe B, et al. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res.* 2013;74(6):459-468. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.03.093
179. Kosidou K, Dalman C, Lundberg M, Hallqvist J, Isacson G, Magnusson C. Socioeconomic status and risk of psychological distress and depression in the Stockholm Public Health Cohort: a population-based study. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):160-167. doi:10.1016/j.jad.2011.05.024

180. Cassar GE, Knowles S, Youssef GJ, et al. Examining the mediational role of psychological flexibility, pain catastrophizing, and visceral sensitivity in the relationship between psychological distress, irritable bowel symptom frequency, and quality of life. *Psychol Health Med*. 2018;23(10):1168-1181. doi:10.1080/13548506.2018.1476722
181. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79(3):340-349. doi:10.2105/ajph.79.3.340
182. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci*. 2007;8:206-13. doi: 10.1007/s11121-007-0070-9
183. Agabiti N, Picciotto S, Cesaroni G, et al. The influence of socioeconomic status on utilization and outcomes of elective total hip replacement: a multicity population-based longitudinal study. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(1):37-44. doi:10.1093/intqhc/mzl065
184. Andersen JH, Haahr JP, Frost P. Risk factors for more severe regional musculoskeletal symptoms: a two-year prospective study of a general working population. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1355-1364. doi:10.1002/art.22513
185. Andorsen OF, Ahmed LA, Emaus N, Klouman E. A prospective cohort study on risk factors of musculoskeletal complaints (pain and/or stiffness) in a general population. The Tromsø study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181417. doi:10.1371/journal.pone.0181417
186. Ang DC, Peloso PM, Woolson RF, Kroenke K, Doebbeling BN. Predictors of incident chronic widespread pain among veterans following the first Gulf War. *Clin J Pain*. 2006;22(6):554-563. doi:10.1097/01.ajp.0000208907.42506.21
187. Berglund A, Bodin L, Jensen I, Wiklund A, Alfredsson L. The influence of prognostic factors on neck pain intensity, disability, anxiety and depression over a 2-year period in subjects with acute whiplash injury. *Pain*. 2006;125(3):244-256. doi:10.1016/j.pain.2006.05.026



188. Carstensen TB, Fink P, Oernboel E, Kasch H, Jensen TS, Frostholtm L. Sick leave within 5 years of whiplash trauma predicts recovery: a prospective cohort and register-based study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130298. doi:10.1371/journal.pone.0130298
189. Clay FJ, Newstead SV, Watson WL, Ozanne-Smith J, Guy J, McClure RJ. Bio-psychosocial determinants of persistent pain 6 months after non-life-threatening acute orthopaedic trauma. *J Pain*. 2010;11(5):420-430. doi:10.1016/j.jpain.2009.12.002
190. Daugbjerg SB, Brandsborg B, Ottesen B, Diderichsen F, Osler M. The impact of socioeconomic and clinical factors on purchase of prescribed analgesics before and after hysterectomy on benign indication. *Clin J Pain*. 2014;30(1):46-54. doi:10.1097/AJP.0b013e318285d26f
191. Davies KA, Silman AJ, Macfarlane GJ, et al. The association between neighbourhood socio-economic status and the onset of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Eur J Pain*. Jul 2009;13(6):635-40. doi:10.1016/j.ejpain.2008.07.003
192. Friedrich M, Hahne J, Wepner F. A controlled examination of medical and psychosocial factors associated with low back pain in combination with widespread musculoskeletal pain. *Phys Ther*. 2009;89(8):786-803. doi:10.2522/ptj.20080100
193. Gale CR, Deary IJ, Cooper C, Batty DG. Intelligence in childhood and chronic widespread pain in middle age: the National Child Development Survey. *Pain*. 2012;153(12):2339-2344. doi:10.1016/j.pain.2012.07.027
194. Giummarra MJ, Black O, Smith P, et al. A population-based study of treated mental health and persistent pain conditions after transport injury. *Injury*. 2018;49(10):1787-1795. doi:10.1016/j.injury.2018.08.008
195. Hawker GA, Guan J, Croxford R, et al. A prospective population-based study of the predictors of undergoing total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3212-3220. doi:10.1002/art.22146



196. Hendriks E, Scholten-Peeters G, van der Windt D, Neeleman-van der Steen C, Oostendorp R, Verhagen AP. Prognostic factors for poor recovery in acute whiplash patients. *Pain*. 2005;114(3):408-416. doi:10.1016/j.pain.2005.01.006
197. Herrera-Escobar JP, Seshadri AJ, Rivero R, et al. Lower education and income predict worse long-term outcomes after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(1):104-110. doi:10.1097/TA.0000000000002329
198. Holmes A, Williamson O, Hogg M, et al. Predictors of pain severity 3 months after serious injury. *Pain Med*. 2010;11(7):990-1000. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00890.x
199. Holmes A, Williamson O, Hogg M, Arnold C, O'Donnell ML. Determinants of chronic pain 3 years after moderate or serious injury. *Pain Med*. 2013;14(3):336-344. doi:10.1111/pme.12034
200. Hu HY, Chen L, Wu CY, Chou YJ, Chen RC, Huang N. Associations among low back pain, income, and body mass index in Taiwan. *Spine J*. 2013;13(11):1521-1526. doi:10.1016/j.spinee.2013.06.049
201. Jay MA, Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime socioeconomic circumstances and chronic pain in later adulthood: findings from a British birth cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e024250. doi:10.1136/bmjopen-2018-024250
202. Jones GT, Johnson RE, Wiles NJ, et al. Predicting persistent disabling low back pain in general practice: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2006;56(526):334-341.
203. Jordan KP, Sim J, Moore A, Bernard M, Richardson J. Distinctiveness of long-term pain that does not interfere with life: an observational cohort study. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1185-1194. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00118.x
204. Jørgensen MB, Nabe-Nielsen K, Clausen T, Holtermann A. Independent effect of physical workload and childhood socioeconomic status on low back pain among health care workers in Denmark. *Spine*. 2013;38(6):E359-E366. doi:10.1097/BRS.0b013e31828435d4

205. Jöud A, Petersson IF, Jordan KP, Löfvendahl S, Grahn B, Englund M. Socioeconomic status and the risk for being diagnosed with spondyloarthritis and chronic pain: a nested case-control study. *Rheumatol Int.* 2014;34(9):1291-1298. doi:10.1007/s00296-014-3039-6
206. Kastelein M, Luijsterburg PA, Heintjes EM, et al. The 6-year trajectory of non-traumatic knee symptoms (including patellofemoral pain) in adolescents and young adults in general practice: a study of clinical predictors. *Br J Sports Med.* 2015;49(6):400-405. doi:10.1136/bjsports-2014-093557
207. Macfarlane GJ, Norrie G, Atherton K, Power C, Jones GT. The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1591-1595. doi:10.1136/ard.2008.093088
208. McBeth J, Lacey RJ, Wilkie R. Predictors of new-onset widespread pain in older adults: results from a population-based prospective cohort study in the UK. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):757-767. doi:10.1002/art.38284
209. Momi SK, Fabiane SM, Lachance G, Livshits G, Williams F. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences. *Pain.* 2015;156(10):2100-2106. doi:10.1097/j.pain.0000000000000277
210. van Oostrom SH, Monique Verschuren WM, de Vet HC, Picavet HS. Ten year course of low back pain in an adult population-based cohort--the Doetinchem cohort study. *Eur J Pain.* 2011;15(9):993-998. doi:10.1016/j.ejpain.2011.02.007
211. Ostergren PO, Hanson BS, Balogh I, et al. Incidence of shoulder and neck pain in a working population: effect modification between mechanical and psychosocial exposures at work? Results from a one year follow up of the Malmö shoulder and neck study cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(9):721-728. doi:10.1136/jech.2005.034801

212. Parry E, Ogollah R, Peat G. Significant pain variability in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: preliminary investigation based on secondary analysis of cohort data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):80. doi:10.1186/s12891-017-1434-3
213. Rahman MM, Kopec JA, Sayre EC, et al. Effect of sociodemographic factors on surgical consultations and hip or knee replacements among patients with osteoarthritis in British Columbia, Canada. *J Rheumatol.* 2011;38(3):503-509. doi:10.3899/jrheum.100456
214. Slade GD, Bair E, Greenspan JD, et al. Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain.* 2013;14(12 Suppl):T20-32.e323. doi:10.1016/j.jpain.2013.07.014
215. Sterner Y, Toolanen G, Gerdle B, Hildingsson C. The incidence of whiplash trauma and the effects of different factors on recovery. *J Spinal Disord Tech.* 2003;16(2):195-199. doi:10.1097/00024720-200304000-00013
216. Thomtén J, Soares JJF, Sundin Ö. Pain among women: associations with socio-economic factors over time and the mediating role of depressive symptoms. *Scand J Pain.* 2012;3(2):62-67. doi:10.1016/j.sjpain.2011.12.003
217. Viikari-Juntura E, Vuori J, Silverstein BA, Kalimo R, Kuosma E, Videman T. A life-long prospective study on the role of psychosocial factors in neck-shoulder and low-back pain. *Spine.* 1991;16(9):1056-1061. doi:10.1097/00007632-199109000-00008
218. Weijenborg PT, Gardien K, Toorenvliet BR, Merkus JW, ter Kuile MM. Acute abdominal pain in women at an emergency department: predictors of chronicity. *Eur J Pain.* 2010;14(2):183-188. doi:10.1016/j.ejpain.2009.04.005
219. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, et al. Identifying trajectories of pain severity in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1470-1477. doi:10.3899/jrheum.141036

220. Williamson OD, Epi GD, Gabbe BJ, et al. Predictors of moderate or severe pain 6 months after orthopaedic injury: a prospective cohort study. *J Orthop Trauma*. 2009;23(2):139-144. doi:10.1097/BOT.0b013e3181962e29
221. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):590-599. doi:10.1002/acr.20005
222. Rocha V, Ribeiro AI, Severo M, Barros H, Fraga S. Neighbourhood socioeconomic deprivation and health-related quality of life: a multilevel analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188736. doi:10.1371/journal.pone.0188736
223. Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Public Health*. 2018;42(2):186-194. doi:10.1111/1753-6405.12762
224. Kim HJ, Kim SC, Kang KT, Chang BS, Lee CK, Yeom JS. Influence of educational attainment on pain intensity and disability in patients with lumbar spinal stenosis: mediation effect of pain catastrophizing. *Spine*. 2014;39(10):E637-E644. doi:10.1097/BRS.0000000000000267
225. Cano A, Mayo A, Ventimiglia M. Coping, pain severity, interference, and disability: the potential mediating and moderating roles of race and education. *J Pain*. 2006;7(7):459-468. doi:10.1016/j.jpain.2006.01.445
226. Anand K, Rigdon J, Rovnaghi CR, et al. Measuring socioeconomic adversity in early life. *Acta Paediatr*. 2019;108(7):1267-1277. doi:10.1111/apa.14715
227. Feinstein JS. The relationship between socioeconomic status and health: a review of the literature. *Milbank Q*. 1993;71(2):279-322.
228. Abdallah CG, Geha P. Chronic pain and chronic stress: two sides of the same coin?. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017;1:2470547017704763. doi:10.1177/2470547017704763
229. DeVito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evid Based Med*. 2019;24(2):53-54. doi:10.1136/bmjebm-2018-111107

230. Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1158-1160. doi:10.1093/ije/dyn204
231. National Research Council. Combining Information: Statistical Issues and Opportunities for Research. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.
232. Berlin JA. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1995;142(4):383-387. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117645
233. Essue BM, Laba M., Knaul F, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. *Disease control priorities: improving health and reducing poverty.* 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017.
234. Bingefors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain--a gender perspective. *Eur J Pain.* 2004;8(5):435-450. doi:10.1016/j.ejpain.2004.01.005
235. Stewart Williams J, Ng N, Peltzer K, et al. Risk factors and disability associated with low back pain in older adults in low- and middle-income countries. results from the WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE). *PLoS One.* 2015;10(6):e0127880. doi:10.1371/journal.pone.0127880
236. Belfer I. Pain in women. *Agri.* 2017;29(2):51-54. doi:10.5505/agri.2017.87369
237. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain.* 2007;132 Suppl 1:S60-S67. doi:10.1016/j.pain.2007.02.006
238. Farioli A, Mattioli S, Quagliari A, Curti S, Violante FS, Coggon D. Musculoskeletal pain in Europe: the role of personal, occupational, and social risk factors. *Scand J Work Environ Health.* 2014;40(1):36-46. doi:10.5271/sjweh.3381

239. Nijs J, Loggia ML, Polli A, et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients?. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(8):817-826. doi:10.1080/14728222.2017.1353603
240. Olausson PO, Vågerö D. A Swedish classification into social classes based on census information and comparable to the British classification—A proposal. *J Off Stat*. 1991;7:93-103
241. Karlsson L. Self-Placement in the social structure of Sweden: the relationship between class identification and subjective social placement. *Critl Sociol*. 2017;43(7-8):1045-1061. doi:10.1177/0896920516630797
242. Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, Reid DM, Strachan DP, Macfarlane GJ. Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain*. 2010;149(1):143-151. doi:10.1016/j.pain.2010.01.023.



## **ANEXO I: ARTIGOS PUBLICADOS A PARTIRES DESTA TESE**

A partires desta tese de doutoramento obtivéronse ata a data 3 artigos publicados en revistas internacionais, que se axuntan en anexos desta tese de doutoramento. Son os seguintes:

Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1091-1105. doi:10.1093/rheumatology/keaa758

Factor de impacto JCR (2019): 5,606 (Q1).

Posición relativa entre as revistas do seu eido: 4<sup>a</sup>.

Jesús Prego Domínguez levou a cabo neste artigo a revisión sistemática, extracción dos artigos e puntuación de calidade de xeito independente. Asemade, tamén participou no deseño da análise estatística, na elaboración da primeira versión do manuscrito, e na revisión e aprobación da versión definitiva.

A editorial da revista concedeu permiso para o uso deste artigo nesta tese, coa licencia que se mostra a continuación:

This Agreement between Universidade de Santiago de Compostela – Jesus Prego Dominguez ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	5090701189834
License date	Jun 16, 2021
Licensed Content Publisher	Oxford University Press
Licensed Content Publication	Rheumatology
Licensed Content Title	Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis
Licensed Content Author	Prego-Domínguez, Jesús; Khazaelpour, Zahra
Licensed Content Date	Dec 4, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Factores de risco na aparición da dor: metaanálise e estudo de cohortes
Publisher of your work	Universidade de Santiago de Compostela
Expected publication date	Sep 2021

Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study., Rheumatology (Oxford). Accepted for publication 22 June, 2021. Manuscript ID: RHE-20-2670.R2

**Rheumatology** <onbehalfof@manuscriptcentral.com>  
para bahl.takkouche ▾

07:51, 22 de xuño de 2021 (hai 7 días)



22-Jun-2021

Rheumatology RHE-20-2670.R2: Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the Stockholm Public Health Cohort Study.

Dear Dr Bahi Takkouche,

Thank you for submitting your manuscript to Rheumatology. The review process has now been completed and your paper has been accepted for publication pending style queries from the editorial office. Congratulations, we will be in touch with any queries soon.

We thank you in advance for your patience.

With kind regards,  
The Rheumatology Editorial Office

Factor de impacto JCR (2019): 5,606 (Q1).

Posición relativa entre as revistas do seu eido: 4<sup>a</sup>.

Jesús Prego Domínguez participou no deseño, análise estatística e interpretación dos resultados do estudo. Asemade, tamén participou na elaboración da primeira versión do manuscrito, e revisou e aprobou a versión final do mesmo.

A editorial Oxford University Press autoriza ós autores o uso e reprodución dos seus artigos en teses. Para máis información: [https://academic.oup.com/journals/pages/access\\_purchase/rights\\_and\\_permissions/publication\\_rights](https://academic.oup.com/journals/pages/access_purchase/rights_and_permissions/publication_rights)



Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;S0007-0912(21)00272-5. doi:10.1016/j.bja.2021.04.021

Factor de impacto JCR (2019): 6,880 (Q1).

Posición relativa entre as revistas do seu eido: 3<sup>a</sup>.

Jesús Prego Domínguez participou no deseño, análise estatística e interpretación dos resultados do estudo. Asemade, tamén participou na elaboración da primeira versión do manuscrito, e revisou e aprobou a versión final do mesmo.

A editorial Elsevier autoriza ós autores o uso e reprodución dos seus artigos en teses. Para máis información: <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright#Author-rights>

Declaración de conflito de intereses por parte do doutorando:

O doutorando declara non ter ningún conflito de interese en relación coa tese de doutoramento.



**ANEXO II:**  
**ARTIGO DA METAANÁLISE SOBRE NÍVEL SO-**  
**CIOECONÓMICO E DOR CRÓNICA**





## Systematic review and meta analysis

### Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis

Jesús Prego-Domínguez<sup>1</sup>, Zahra Khazaeipour<sup>2</sup>, Narmeen Mallah<sup>1,3</sup> and Bahi Takkouche<sup>1,3,4</sup>

#### Abstract

**Objective.** To examine the association between socioeconomic status (SES) and the occurrence of chronic pain, defined as pain that persists or recurs for >3 months.

**Methods.** We performed a structured search in Medline, Embase, WHO Global Index Medicus and Conference Proceedings Citation Index-Science databases to identify cohort and case-control studies on chronic pain and SES and its subgroups (SES combined index, educational level, income and occupational status). We extracted study characteristics, outcome measures and measures of association and their 95% CIs. Literature search, data extraction and risk of bias assessment were conducted by two independent researchers. We performed main and subgroup meta-analyses using random-effects model, and formally assessed heterogeneity and publication bias.

**Results.** A total of 45 studies, covering a population of ~175 000 individuals, were meta-analysed, yielding a pooled Odds Ratio (OR) of 1.32 (95% CI: 1.21, 1.44) and 1.16 (95% CI: 1.09, 1.23) for low and medium SES levels, respectively, compared with high level. We obtained similar results in all the subgroup analyses. Heterogeneity was generally moderate to high across strata, and some evidence of publication bias for low socioeconomic status was found.

**Conclusion.** Our results support a moderate increase in the risk of chronic pain for low and medium SES when compared with high SES, a feature that remained constant in all measures of exposure or outcome used. Further prospective research on populations from developing countries are needed to confirm our findings as the studies available for this meta-analysis were carried out exclusively in developed countries.

**Key words:** chronic pain, socioeconomic status, sociological factors, meta-analysis

#### Rheumatology key messages

- Low socioeconomic level is associated with higher risk of chronic pain.
- This association is observed in all chronic pain syndromes and all socioeconomic concepts.

#### Introduction

Chronic pain (CP), a frequent component of rheumatologic diseases, usually defined as the resulting symptom of an injury or a specific health condition, was recently classified by the World Health Organization as an independent condition in the International Classification of Diseases (ICD) 11, in an attempt to emphasize its relevance and the need of its correct management [1]. The definition of CP shifted towards that of 'pain that persists or recurs for >3 months'. In the Global Burden of Disease 2017, the leading causes of the burden of years lived with disability for both genders were the most

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>2</sup>Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid and <sup>4</sup>Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain  
Submitted 24 June 2020; accepted: 7 October 2020

Correspondence to: Bahi Takkouche, Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: bahi.takkouche@usc.es

prevalent CP syndromes: low back pain and headache disorders. In addition, other important causes of disability, diabetes in men and depression in women, are closely related to CP [2]. From an economic perspective, the total costs of the CP syndrome in the USA had been estimated between 560 and 635 billion USD annually, higher than the combined costs of heart diseases, cancer and diabetes together [3]. Finally, in Europe the overall prevalence of the syndrome sways between 19% and 30% [4], and the incidence is estimated at 8% per year [5].

Socioeconomic status (SES) was identified as an important determinant of the occurrence and severity of CP, as well as a predictor of its associated complications such as disability and mental health problems [6]. Recent reviews have shown that the prevalence of CP of any origin, as well as that of CP-associated disability, was twice as high in low and middle-income countries as in high-income countries [7, 8]. Furthermore, SES was related to the occurrence of rheumatic diseases as well as to that of their comorbidities. Specifically, several studies showed a relation between low SES and the occurrence of RA and systemic lupus erythematosus [9]. SES was also associated with other comorbidities including obesity, depression and suicide ideation in patients with RA [10]. Lower SES was also associated with the development of fibromyalgia in patients with RA in a large follow-up [11], while another international study, QUEST RA, detected a strong negative association between DAS28 score, an index that assesses disease activity in 28 joints, and the country economic welfare [12].

Commonly, SES is measured using a combination of educational, occupational and economic criteria. In addition, other indicators such as housing, social assistance, and social support are also used [13]. This multiplicity of definitions led to considerable differences in the assessment of the association between SES and CP and to diverging results.

We conducted a systematic review and meta-analysis on the relationship between SES and CP, considered as a health condition independent of the underlying disease to which it is related. We used combined SES index, educational level, employment status and income status as indicators of the socioeconomic status.

## Material and methods

### Search strategy

A systematic literature search was carried out by two epidemiologists (Z.K. and J.P.-D.) to identify potentially eligible studies. The following databases were searched: Medline, Embase, Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) and WHO Global Index Medicus since their inception until 1 April 2020. We used the following syntax in Medline: pain AND ("social class" OR "socioeconomic status") NOT "cross-sectional", both in plain text and MeSH terms. A similar strategy was used in the other bibliographic databases. We also reviewed

the references of the selected studies and that of recent systematic reviews [5, 6, 8, 13–16]. Subsequently, the search results were merged, and inconsistencies were resolved by consensus. The review protocol of this meta-analysis was registered in the international prospective register of systematic reviews PROSPERO (ID 173446).

### Studies inclusion criteria

Relevant studies that met the following criteria were included in this meta-analysis: (i) study design: case-control studies and cohort studies; (ii) exposure: any indicator of SES specifically defined as such by the authors; (iii) outcome: occurrence of chronic pain; and (iv) effect measures: odds ratios, relative risk estimates or sufficient data to calculate them. When the reported data were not sufficient for the calculation of the effect measures, we requested additional information from the authors of the studies before excluding them from the meta-analysis [17–21]. No study was excluded based on the language of publication. When studies were repeated in the same population, the most updated publication was included.

We excluded studies carried out in children and those reporting on acute pain. We focused on reports of the first development of the syndrome and excluded those concerned with recurrence of a previously existing pain syndrome. Due to their impossibility to infer causation, we excluded cross-sectional studies.

### Data extraction

Using a structured extraction sheet, the following data were retrieved from the eligible studies: publication date, first author, country, study design, outcome, type of sample, source of controls, exposure assessment, outcome ascertainment, effect measures with 95% CI and adjustment variables. When a study reported different estimates, the one adjusted for the largest number of confounding variables was considered. When authors reported more than one exposure-outcome association (e.g. education and employment status), a pooled estimate of these measures was used in the main analysis.

### Risk of bias assessment

We assessed the risk of bias of the studies included in our meta-analysis according to a 5-point scale extracted from the Newcastle-Ottawa scale [22]. Each fulfilled criterion was rated 1 point, and 0 point if it was not met or not reported.

The risk of bias assessment comprised the following criteria: for all studies: confounding assessment: results adjusted for gender, age, and mental health status (1 point); accurate measurement of the duration of exposure (1 point); participation rate  $\geq 80\%$  (1 point). The methodological issues that were different between cohort- and case-control studies, were assessed as follows: for cohort studies: drop-out rate or losses to follow up  $\leq 20\%$  (1 point), and accurate measurement

of the changes in SES during follow-up (1 point). For case-control studies: recruitment of incident cases (1 point), and controls selected from the population (1 point).

We considered those studies that scored 3 points or more as of low risk of bias, and the rest of the studies as of high risk.

### Statistical analysis

We extracted adjusted odds ratios (OR) and their 95% CIs from the eligible studies for the 'low' and 'medium' categories of SES, using the 'high level' category as reference. To obtain the effect measures estimates of the 'medium' category, we pooled all the intermediate estimates if more than one intermediate category was reported. If the OR provided used 'low' category as reference, we recalculated the estimates by using the inverse of the given OR for the 'high' category as well as their 95% CI. In that situation, the estimates of the 'medium' category were not calculated.

When adjusted estimates were not reported, crude ORs were extracted or computed from the available data. For one study [23], the estimates included in the meta-analysis were calculated from the raw data on education and occupation, provided by the authors upon request.

In two studies carried out in the USA and Canada, the OR estimates of educational level were provided for exposures measured on a continuous scale corresponding to an increase of one year of education [24, 25]. We calculated the OR and their 95% CI corresponding to compulsory education (12 years), secondary education (15 years) and higher education (17 years). A third study presented its results in a similar fashion, with OR estimates corresponding to an increase of one category of income (seven categories), social class (six categories) and parental education (five categories) [26].

We computed pooled ORs and their 95% CIs by weighting the log ORs in case-control studies and log Relative Risk (log RRs) in cohort studies by the inverse of their variance. We calculated pooled ORs for the following subgroups, defined *a priori*: sex, study design, risk of bias (high/low), SES indicator (SES combined index, educational level, income or occupational status), outcome assessment (self-reported pain/numerical rating scale 'NRS', medical diagnosis, register data or validated CP questionnaire), and type of pain syndrome. We classified the studies into two main groups: chronic widespread pain (CWP), based on the definition of the American College of Rheumatologists or equivalent, and miscellaneous non-widespread syndromes. The miscellaneous group is composed of all studies that did not belong to the CWP category. It included regional and non-specific pain syndromes and comprised the subgroups whiplash acute disorders, knee OA and low back pain defined as such by the authors of the studies.

We computed fixed effects and random effects models. However, only the random effects model is presented when heterogeneity was present.

Heterogeneity was assessed using DerSimonian and Laird's Q test, and then quantified by calculating the proportion of the total variance due to between study variance (Ri) [27].

Publication bias was assessed, first visually using funnel plots, and then using Egger's regression test for a more quantitative approach [28]. Also, the effect of any potential publication bias was tested by applying the trim-and-fill method described by Duval and Tweedie [29]. All analyses were performed using HEPiMA version 2.1.3 [30] and Stata version 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

### Results

The literature search yielded 2670 publications, of which 110 were selected based on title and abstract. After a detailed review, 46 studies finally met the inclusion criteria of our meta-analysis (Table 1) [23–26, 31–72]. These studies were carried out in 12 countries between 1991 and 2019. The complete flow diagram of the extraction process is shown on Supplementary Fig. S1, available at *Rheumatology* online. Detailed information about the risk of bias scoring and adjustment factors of each study is provided in Supplementary Tables S1 and S2, available at *Rheumatology* online.

Generally, the analyses yielded moderate to high heterogeneity. Only three of the subgroup analyses for medium SES showed low heterogeneity. Consequently, in our results, we report random-effects estimates only, as recommended by experts.

The forest plots of the main analysis for low and medium SES categories are shown on Figs 1 and 2, respectively. In the main analysis, compared with high SES, an OR of 1.31 (95% CI: 1.20, 1.43) was found for the association between low SES and CP, while for medium SES the pooled OR was 1.16 (95% CI: 1.09, 1.23).

When we stratified our analysis by sex (Tables 2 and 3), we observed that women of low and medium SES categories presented a moderate risk increase of CP, when compared with those of high SES levels [OR = 1.28 (95% CI: 1.05, 1.56) and OR = 1.20 (95% CI: 1.02, 1.41), respectively]. Similar results were obtained for males.

The stratified analysis by design included only two case-control studies in the low SES group with a pooled OR of 2.10 (95% CI: 0.72, 6.15). For cohort studies, the results were similar to those of the global analysis. No substantial differences in the risk estimates of CP were observed in both low and medium SES categories when the studies were stratified according to the risk of bias.

All SES measures, except employment status, showed an association with CP: combined SES index [ORlow: 1.15 (95% CI: 1.00, 1.33); ORmedium: 1.11 (95% CI: 1.01, 1.23)], educational level [ORlow: 1.44 (95% CI: 1.28, 1.61); ORmedium: 1.26 (95% CI: 1.15, 1.39)], income status [ORlow: 1.25 (95% CI: 1.12, 1.38); ORmedium: 1.15 (95% CI: 1.06, 1.23)].

TABLE 1 Characteristics of the studies of the meta-analysis on socio-economic status and chronic pain

Year	First author	Country	Study Design	Health Condition	Sample Type	Population/ Controls	Exposure Assessment	Outcome Assessment/ Case Ascertainment	Effect Measure	Low SES OR (95% CI)	Medium SES OR (95% CI)	Full Adjust- ment Bias	Risk Refer- ences
1991	Vikari-Juntura	Finland	Cohort	Neck-shoulder and LBP in women	General population	154	Educational level, economic status	Self-reported pain/NRS	OR	2.39 (0.35, 15.42)	5.86 (0.28, 21.19)	No	Low [68]
2002	Bergman	Sweden	Cohort	CWP	General population	2425	Educational level, SES CP validated questionnaire	Self-reported pain/NRS	OR	0.97 (0.59, 1.58)	1.08 (0.63, 1.88)	No	High [36]
2003	Sterner	Sweden	Cohort	Disability after WAD	General population	296	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	2.08 (1.09, 3.98)	No data	No	Low [66]
2005	Hendriks	Netherlands	Cohort	Neck pain after WAD	General population	125	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	3.51 (1.05, 11.70)	No data	Yes	Low [46]
2005	Kopec	Canada	Cohort	CBP	General population	9552	Educational level, employment status, economic status	Medical diagnosis	RR	1.36 (1.09, 1.72)	No data	Yes	Low [72]
2005	Östergren	Sweden	Cohort	Shoulder and neck pain	General population	4919	Educational level, SES CP validated questionnaire	Self-reported pain/NRS	OR	1.70 (1.46, 1.99)	1.10 (0.97, 1.26)	No	High [61]
2006	Ang	USA	Cohort	CWP	Army veterans	370	Education, Income	Self-reported pain	OR	0.91 (0.76, 1.12)	0.95 (0.50, 1.60)	No	High [94]
2006	Berglund	Sweden	Cohort	Neck pain after whiplash injury	General population	2280	Educational level, economic status	Self-reported pain/NRS	OR (for increased pain at fol- low-up)	1.8 (1.3, 2.4)	1.6 (1.2, 2.1)	No	High [35]
2006	Hawker	Canada	Cohort	TJA after knee/ hip complaints	General population	2411	Educational level, economic status, employment status	Register data	HR	0.85 (0.64, 1.12)	No data	No	Low [45]
2006	Jones	United Kingdom	Cohort	Persistent LBP	General population	974	SES index, employ- ment status	Self-reported pain/NRS, CP validated questionnaire	RR	1.50 (1.30, 1.73)	1.30 (1.03, 1.60)	Yes	Low [52]
2007	Agabiti	Italy	Retrospective cohort	THR	General population	6140	SES index	Register data	RR	0.87 (0.81, 0.95)	1.01 (0.97, 1.06)	No	Low [31]
2007	Andersen	Denmark	Cohort	Severe MSC pain	Workers of in- dustrial and service companies	3276	Educational level	Self-reported pain/NRS	HR	1.66 (1.08, 2.56)	1.36 (0.96, 1.92)	Yes	Low [32]
2008	Hestbaek	Denmark	Cohort	LBP	Twins	3245	Educational level, economic status, SES index	CP validated questionnaire	OR	0.98 (0.91, 1.06)	0.94 (0.84, 1.04)	No	High [26]
2008	Kasch	Denmark	Nested cohort in RCT	Neck pain after WAD	General population	688	Educational level	Self-reported pain/NRS	HR	2.40 (1.44, 4.00)	1.78 (1.35, 2.35)	No	High [23]
2009	Carstensen	Denmark	Cohort	Neck pain 12 months after WAD	General population	740	Educational level, em- ployment status	Self-reported pain/NRS	OR	3.02 (1.23, 7.14)	No data	Yes	Low [38]
2009	Davies	United Kingdom	Cohort	CWP	General Population	3489	SES index	CP validated questionnaire	OR	1.06 (0.78, 1.45)	1.21 (0.88, 1.67)	Yes	Low [41]
2009	Friedrich	Austria	Case/control	LBP and WMP	General popu- lation and hospital patients	97/97	Economic status	Medical diagnosis	OR	5.41 (0.94, 31.08)	No data	Yes	Low [42]

(continued)



Socioeconomic status and chronic pain

Year	First author	Country	Study Design	Health Condition	Sample Type	Population/Controls	Exposure Assessment	Outcome Assessment/ Case Ascertainment	Effect Measure	Low SES OR (95% CI)	Medium SES OR (95% CI)	Full Adjust-ment Bias	Risk of Bias
2009	Macfarlane	United Kingdom	Cohort	CWP/MNW	General population	9377	SES index (only at childhood for CWP)	Self-reported pain/NRS, Medical diagnosis	RR	1.25 (1.12, 1.40)	1.18 (1.12, 1.23)	Yes	Low [57]
2009	Williamson	Australia	Cohort	Pain after orthopaedic injury	General population	1290	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	1.50 (1.10, 1.90)	No data	Yes	Low [71]
2010	Clay	Australia	Cohort	Troublesome CP after orthopaedic trauma	General population	150	Educational level	CP validated questionnaire	OR	3.80 (1.25, 11.76)	No data	Yes	Low [39]
2010	Holmes	Australia	Cohort	CP after serious injury	General population	238	Employment status	Self-reported pain/NRS and medical diagnosis	OR	4.23 (1.56, 11.53)	No data	Yes	Low [48]
2010	Weijenborg	Netherlands	Cohort	Chronic abdominal pain	Women with acute abdominal pain	115	Educational level, employment status	Self-reported pain/NRS	OR	2.55 (1.30, 5.01)	No data	No	High [69]
2011	Oostrom	Netherlands	Cohort	Persistent LBP	General population	4007	Educational level, employment status	Self-reported pain/NRS	OR	1.09 (0.94, 1.28)	0.94 (0.77, 1.15)	No	High [60]
2011	Rahman	Canada	Cohort	Knee/hip osteoarthritis	General population	34 420	SES index	Register data	HR	0.75 (0.7, 0.8)	No data	No	Low [64]
2012	Gale	United Kingdom	Cohort	CWP	General population	6802	Educational level, SES index	Self-reported pain/NRS	RR	1.51 (1.17, 1.96)	1.29 (0.88, 1.93)	Yes	Low [43]
2012	Gonzalez	Canada	Cohort	CBP and Migraines	General population	1475	Educational level, economic status	Medical diagnosis	OR	0.99 (0.94, 1.05)	0.88 (0.52, 1.49)	No	High [53]
2012	Jordan	United Kingdom	Cohort	CWP	General population	4756	Educational level, economic status	Medical diagnosis	OR	1.56 (1.13, 2.16)	1.16 (0.67, 2.02)	Yes	High [53]
2012	Palmisf	Sweden	Cohort	Troublesome neck pain	General population	18 871	Economic status	Self-reported pain/NRS	OR	1.46 (1.26, 1.7)	1.16 (1.04, 1.31)	Yes	High [62]
2012	Thornén	Sweden	Cohort	Pain at least 1 month during the last 3 months	General population (women)	2300	Educational level, employment status, economic status	Self-reported pain/NRS and CP validated questionnaire	OR	0.97 (0.86, 1.09)	No data	Yes	High [67]
2013	Holmes	Australia	Cohort	CP after moderate or serious injury	General population	290	Educational level, economic status	Self-reported pain/NRS	OR	4.4 (1.4, 14)	No data	Yes	Low [49]
2013	Hu	Taiwan	Retrospective Cohort	LBP	General population	12 862	Educational level, employment status, SES index	Register data	HR	1.1 (1.04, 1.17)	No data	No	Low [50]
2013	Jørgensen	Denmark	Cohort	LBP	Health care workers	3161	SES index	Self-reported pain/NRS	OR	0.98 (0.57, 1.68)	0.99 (0.72, 1.36)	No	High [54]
2013	Slade	USA	Cohort	TMD	General population	2737	Educational level, economic status	CP validated questionnaire	HR	1.34 (1.07, 1.68)	1.10 (0.94, 1.29)	Yes	Low [65]
2014	Daughlerg	Denmark	Cohort	Pain after hysterectomy	General population	10 093	Educational level, employment status, economic status	Register data	OR	1.47 (1.35, 1.61)	1.24 (1.12, 1.37)	Yes	Low [40]

(continued)

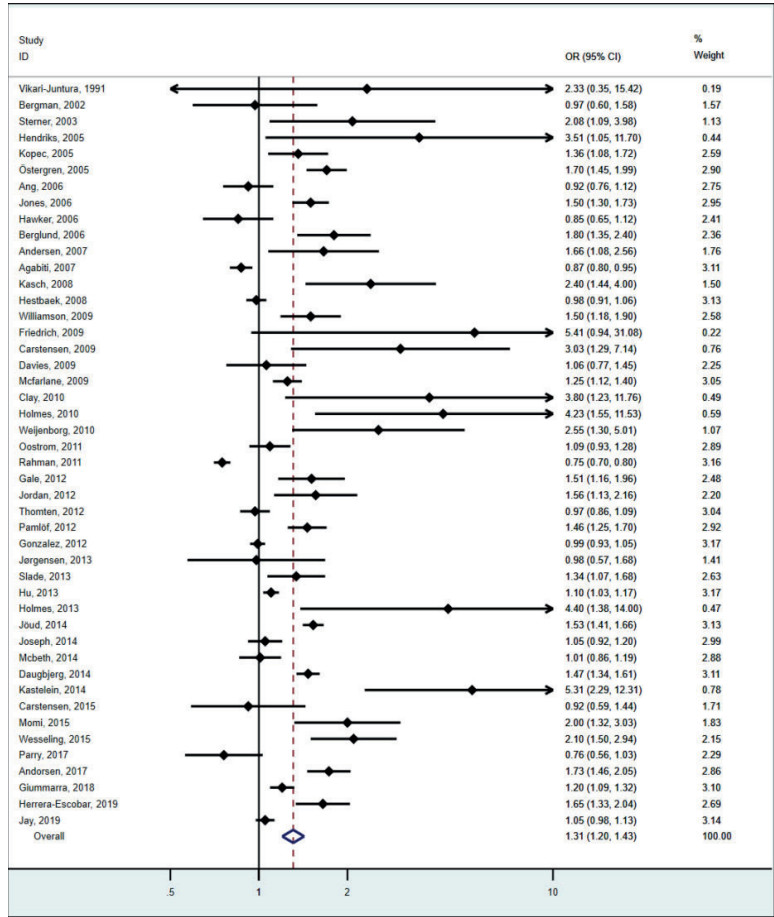
Table 1 Continued

TABLE 1 Continued

Year	First author	Country	Study Design	Health Condition	Sample Type	Population/Controls	Exposure Assessment	Outcome Assessment/Case Ascertainment	Effect Measure	Low SES OR (95% CI)	Medium SES OR (95% CI)	Full Adjusted OR (95% CI)	Risk of Bias
2014	Joseph	USA	Cohort	CP	African-American population affected by Hurricane Katrina	215	Educational level, SES Self-reported index	Self-reported pain/NRS	OR	1.05 (0.92, 1.2)	0.51 (0.13, 2.01)	Yes	Low [24]
2014	Jöud	Sweden	Case/control	CP	General population	3730/7460	Educational level, employment status, economic status	Medical diagnosis	OR	1.53 (1.41, 1.66)	1.34 (1.25, 1.44)	No	Low [95]
2014	Kastelein	Netherlands	Cohort	Non-traumatic knee/total hip joint pain/femoral pain syndrome	Adolescents and young adults (12-35 y)	172	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	5.31 (2.3, 12.31)	No data	No	High [96]
2014	McBeth	United Kingdom	Cohort	CWP	General population	4326	Educational level, economic status, SES Index	Medical diagnosis	OR	1.01 (0.86, 1.19)	1.20 (0.90, 1.50)	Yes	Low [98]
2015	Cerastensen	Denmark	Cohort	Neck pain after whiplash injury	General population	719	Educational level, employment status, SES Index	Self-reported pain/NRS	OR	0.92 (0.59, 1.44)	0.93 (0.54, 1.62)	No	High [97]
2015	Moni	United Kingdom	Cohort	CWP	Twins	4234	SES Index	CP validated questionnaire	OR	2.00 (1.32, 3.03)	No data	Yes	High [99]
2015	Wesseling	Netherlands	Cohort	Symptomatic knees OA	General population	705	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	2.10 (1.49, 2.94)	No data	No	High [70]
2017	Andersen	Norway	Cohort	MSC complaints (pain and/or stiffness)	General population	4496	Educational level	Self-reported pain/NRS	OR	1.73 (1.46, 2.05)	1.33 (1.17, 1.51)	Yes	High [33]
2017	Parry	United Kingdom	Cohort	Knee pain	General population	719	Employment status	Self-reported pain/NRS	OR	0.76 (0.57, 1.03)	0.92 (0.64, 1.33)	No	High [63]
2018	Gunnmarra	Australia	Cohort	Persistent pain	Car injured population	74 217	SES Index	Register data	HR	1.20 (1.10, 1.32)	No data	No	Low [44]
2019	Herrera-Escobar	USA	Cohort	CP after car injury	Car injured population	1537	Educational level, economic status	CP validated questionnaire	OR	1.85 (1.33, 2.04)	No data	Yes	Low [47]
2019	Jay	United Kingdom	Cohort	CWP and MNW	General population	2378	SES Index	Self-reported pain/NRS and medical diagnosis	RR	1.05 (0.98, 1.13)	1.06 (0.97, 1.17)	Yes	Low [51]

CP: chronic back pain; CWP: chronic widespread pain; LBP: low back pain; MNW: miscellaneous non-widespread pain; MSC: musculoskeletal; OA: osteoarthritis; THR: total hip replacement; TJA: total joint arthroplasty; TMD: temporomandibular disorder; WAD: whiplash acute disorder; WMP: widespread musculoskeletal pain; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; HR: Hazard Ratio

Fig. 1 Forest plot of studies on low socioeconomic status and chronic pain

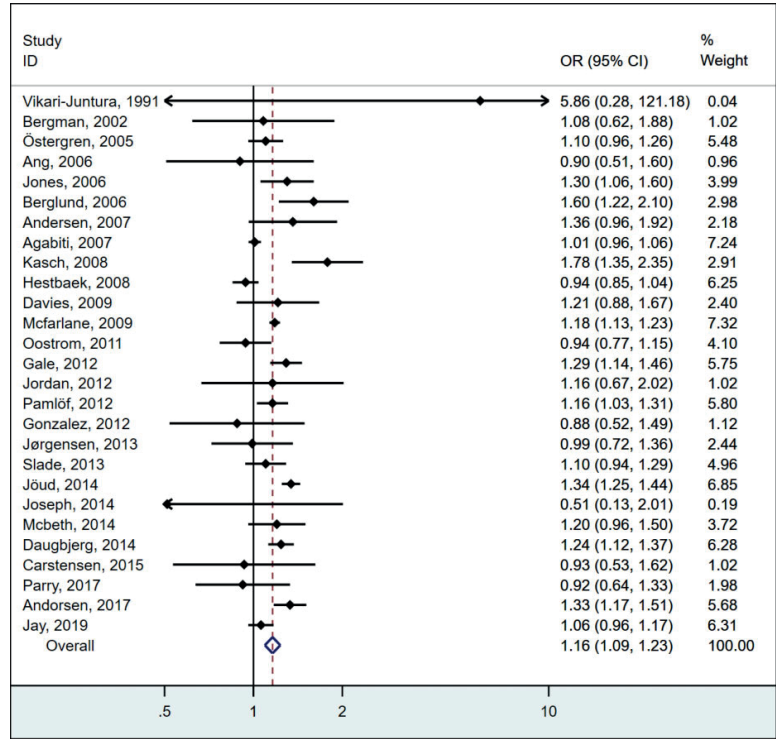


Studies that used self-reported measurement of pain or NRS [ORlow 1.52 (95% CI: 1.31, 1.78); ORmedium 1.19 (95% CI: 1.08, 1.32)] and medical diagnosis [ORlow 1.29 (95% CI: 1.10, 1.52); ORmedium 1.20 (95% CI: 1.08, 1.33)] yielded pooled odds ratios that were more consistent through SES categories than those

corresponding to data extracted from registers or questionnaires.

Finally, stratified analysis by CP syndrome showed moderate associations for all syndromes with low and medium SES, except for low back pain in medium SES and knee OA: chronic widespread pain [ORlow:

Fig. 2 Forest plot of studies on medium socioeconomic status and chronic pain



1.19 (95% CI: 1.05, 1.35); ORmedium: 1.19 (95% CI: 1.14, 1.23)]; miscellaneous non-widespread pain [ORlow: 1.33 (95% CI: 1.21, 1.47); ORmedium: 1.13 (95% CI: 1.05, 1.23)]; low back pain [ORlow: 1.17 (95% CI: 1.02, 1.34); ORmedium: 1.03 (95% CI: 0.88, 1.21)] and whiplash acute disorder [ORlow: 1.88 (95% CI: 1.31, 2.70); ORmedium: 1.51 (95% CI: 1.13, 2.01)].

Publication bias

The visual assessment of the funnel plot of low SES studies (Fig. 1) showed an asymmetry towards the right, that is, towards the increased risk side, while the funnel plot corresponding to the medium SES studies (Fig. 3) did not provide any evidence of asymmetry. The

quantitative assessment of publication bias using Egger's test yielded evidence of publication bias for low SES ( $P = 0.001$ ), but not for medium SES studies ( $P = 0.69$ ). Furthermore, the trim-and-fill random effects method imputed 10 studies for low SES, yielding a corrected pooled estimate OR of 1.23 (95% CI: 1.13, 1.34), while for medium SES no study was imputed.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis examining the association between SES and CP. Our results support the existence of an increased risk of CP associated with low and medium SES when compared with high levels of SES. A remarkable feature of our results is that, both in the global analysis and in

Socioeconomic status and chronic pain

TABLE 2 Pooled odds ratios (ORs) and 95% CIs of chronic pain in low SES

	Number of studies	Random effect OR 95% CI	Ri	Q-test P-value
All studies	46	1.31 (1.20, 1.43)	0.92	0.001
Sex				
Male	6	1.26 (0.89, 1.79)	0.96	0.0001
Female	9	1.28 (1.05, 1.56)	0.93	0.001
Design				
Case-control studies	2	2.10 (0.72, 6.15)	0.99	0.16
Cohort studies	44	1.29 (1.19, 1.41)	0.91	0.001
Risk of bias				
Low	27	1.30 (1.15, 1.46)	0.93	0.001
High	19	1.33 (1.16, 1.52)	0.91	0.000
SES measure				
Combined SES index	17	1.15 (1.00, 1.33)	0.91	0.001
Educational level	37	1.44 (1.28, 1.61)	0.87	0.001
Employment status	18	1.14 (0.98, 1.33)	0.83	0.001
Income status	22	1.25 (1.12, 1.38)	0.73	0.001
Outcome measure				
Self-reported pain/NRS	21	1.52 (1.31, 1.78)	0.84	0.001
Medical diagnosis	10	1.29 (1.10, 1.52)	0.93	0.001
Register data	6	1.02 (0.82, 1.26)	0.97	0.001
CP Questionnaire	10	1.33 (1.11, 1.61)	0.91	0.001
CP syndrome				
Chronic widespread pain	8	1.19 (1.05, 1.35)	0.70	0.001
Miscellaneous non-widespread pain	38	1.33 (1.21, 1.47)	0.93	0.001
Low back pain	7	1.17 (1.02, 1.34)	0.86	0.001
Whiplash acute disorders	6	1.88 (1.31, 2.70)	0.64	0.03
Knee osteoarthritis	4	1.36 (0.75, 2.45)	0.99	0.001

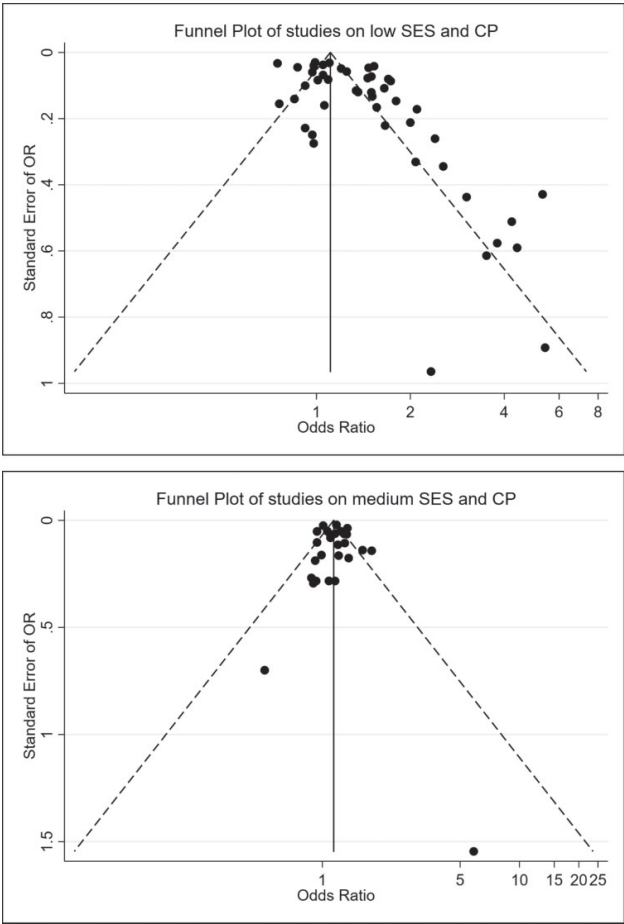
CP: chronic pain; NRS: numerical rating scale; SES: socioeconomic status.

TABLE 3 Pooled odds ratios (ORs) and 95% CIs of chronic pain in medium SES

	Number of studies	Random effect OR 95% CI	Ri	Q-test P-value
All studies	27	1.16 (1.09, 1.23)	0.78	0.001
Sex				
Male	5	1.22 (1.00, 1.49)	0.91	0.001
Female	6	1.20 (1.02, 1.41)	0.93	0.0001
Design				
Case-control studies	1	1.34 (1.25, 1.44)	—	—
Cohort studies	26	1.15 (1.08, 1.22)	0.73	0.0001
Risk of bias				
Low	13	1.18 (1.10, 1.28)	0.83	0.001
High	13	1.13 (1.01, 1.28)	0.73	0.001
SES measure				
Combined SES index	12	1.11 (1.01, 1.23)	0.86	0.001
Educational level	18	1.26 (1.15, 1.39)	0.55	0.01
Employment status	10	1.06 (0.96, 1.17)	0.00	0.61
Income status	9	1.15 (1.06, 1.23)	0.31	0.18
Outcome measure				
Self-reported pain/NRS	12	1.19 (1.08, 1.32)	0.72	0.001
Medical diagnosis	7	1.20 (1.08, 1.33)	0.69	0.01
Register data	2	1.11 (0.91, 1.36)	0.95	0.001
CP questionnaire	6	1.09 (0.98, 1.21)	0.55	0.001
CP syndrome				
Chronic widespread pain	7	1.19 (1.14, 1.23)	0.00	0.87
Miscellaneous non-widespread pain	21	1.13 (1.05, 1.23)	0.86	0.001
Low back pain	5	1.03 (0.88, 1.21)	0.65	0.06
Whiplash acute disorders	3	1.51 (1.13, 2.01)	0.56	0.12
Knee Osteoarthritis	1	0.92 (0.64, 1.33)	—	—

CP: chronic pain; NRS: numerical rating scale; SES: socioeconomic status.

Fig. 3 Funnel plots of studies on low and medium socioeconomic status and chronic pain



the subgroup analyses, the pooled estimates are constantly higher in the lower SES categories than those in the medium SES category.

The results of our study underscore the relevance of the psychosocial and environmental aspects of CP, a feature often neglected in the clinical management in

rheumatology, which is usually more focused on proximal causes of pain (injury, inflammation). The need for a multidisciplinary approach to the rheumatic pain management and pain-focused research was strongly encouraged in a 2010 report of the American College of Rheumatologists, which also reported the results of a

clinical survey showing that the majority of patients evaluated by rheumatologists have non-inflammatory diseases, such as osteoarthritis, low back pain or fibromyalgia [73].

The association between low SES, poor health-related quality of life and the occurrence of chronic conditions, including CP, has been previously reported in the literature [74, 75]. Low SES populations tend to report both higher CP prevalence and CP severity [16]. Furthermore, low SES is included among the main risk factors for developing CP [13]. In patients suffering from rheumatoid arthritis, low SES was associated with the development of fibromyalgia, the main feature of which is chronic widespread pain [13].

However, the results of observational studies have been sometimes conflicting, showing divergent associations [44, 47, 64]. This could be in part related to the broad scope of the definition of SES, which encompasses several heterogeneous proxy measures, such as education, income, employment status or social benefits. Although closely related to the definition of SES, each of these indicators is associated with different potential causal mechanisms in its relation with CP.

Multiple and, presumably, synergistic or additive mechanisms mediate the association between lower SES and CP. First, lower SES is closely related to manual jobs, which often involve heavy physical workload and/or high strain work environments, features that are associated with musculoskeletal job injuries and job stress [76]. Second, lower education is associated with ineffective pain coping strategies such as catastrophizing, and prayer and hoping strategies [77, 78]. Third, unhealthy lifestyle factors such as tobacco, alcohol or low physical activity, in addition to other social and individual factors such as lack of social support or child abuse, are more prevalent in low SES populations [79, 80]. All of these mediators of the SES-CP relationship are concurrently related to chronic stress and psychological distress which, both in animal and human neuroimaging studies, were related to dysregulation in the hypothalamus-pituitary-amygdala (HPA) axis and to a neuroinflammatory state linked to CP syndromes including chronic widespread pain and chronic back pain [81]. Finally, the economic impact of the CP consequences closes the cycle of this complex SES-CP relationship, exacerbating and perpetuating this situation [14].

The large number of studies, the majority of them cohort studies that covered 12 countries and a population of near 175,000 individuals, the low risk of bias of the majority of the sample, and the comprehensive list of CP syndromes and SES measures included are among the major strengths of our study. However, some limitations can affect our results and should be considered.

A possible limitation of this meta-analysis is the presence of publication bias in the low SES studies. This kind of bias can lead to an overestimation of the effect of studies reporting positive results, as a consequence of not including small studies that report null or negative effect, which tend to be rejected for publication [82]. In

general, case-control studies are more likely to be rejected than sound cohort studies. Only two studies included in our meta-analysis used a case-control design. To assess the magnitude of the publication bias, we recalculated the pooled OR under the following extreme assumptions: (i) the case-control studies retrieved in our search represent only half of the case-control studies ever conducted on the topic; (ii) the rejected studies found a null association (OR=1); and (iii) the rejected studies included the same number of cases and controls as the average of the published case-control studies. We re-calculated the pooled OR under these extreme assumptions and found an OR of 1.28 (95% CI: 1.18, 1.39), close to the original results. In our study, we conducted a broad search, without language limitations. Furthermore, we included grey literature and contacted all authors of the studies with potentially useful data. In addition, the quantitative assessment of publication bias by the trim-and-fill method imputed 10 articles, which only slightly reduced the magnitude of the OR from 1.31-1.23, but kept its statistical significance, thus showing a very limited effect of this bias on the results.

A second important limitation is the presence of high between-study heterogeneity, which, to a certain point, was expected, due to the wide range of SES measures, CP syndromes and pain assessment methods used in the different studies. This heterogeneity did not subside upon stratification by subgroups of studies. We therefore based our interpretation on the random effects estimates as recommended [83, 84]. Meta-analysis experts emphasize that no degree of heterogeneity can be deemed unacceptable, provided the eligibility criteria are clear and the data are correct [83], and that heterogeneity in meta-analysis, due to the differences in methods and populations, should be viewed as the 'expectation, rather than the exception' [85].

Three studies included in the meta-analysis reported register data of surgical consultations or total joint arthroplasty in knee and hip osteoarthritis [31, 45, 64]. This was considered to be a proxy of CP, as osteoarthritis is among the leading causes of CP, while the main cause of surgical consultation and total joint arthroplasty is disabling pain [64]. This could have led to reverse causality, as subjects with lower SES may tend to delay consultation or surgery compared with high SES individuals. In order to account for this possibility, we performed a sensitivity analysis by excluding those studies from the main analyses. This yielded a random-effects OR of 1.36 (95% CI: 1.26, 1.48) for low SES and of 1.17 (95% CI: 1.11, 1.25) for medium SES, very similar to the initial results.

Last, we found an overrepresentation of studies from developed countries. Low and middle-income countries have reported higher prevalence of CP and CP disability than developed ones [7], and some social features directly involved in the SES measurement, like housing conditions, social benefits or healthcare system, are very different from those of developed countries [86].

This affects the generalizability and extrapolation of the results and evidences the need of studies carried out in developing countries, in order to assess, compare and balance the magnitude of the SES-CP association.

### Conclusion

This study provides evidence of a moderate, albeit relevant association of SES and CP occurrence. This should be considered when implementing and allocating resources to health policies, given the magnitude and relevance of CP as a public health issue. Further prospective research and intervention studies on populations from developing countries are needed to measure the incidence in low SES communities.

### Acknowledgements

B.T.'s work is funded by a grant from the Regional Ministry of Education, Universities and Vocational Training, Santiago de Compostela, Spain, ED431C 2018/20. J.P.-D. and Z.K. independently conducted the systematical review, extraction and risk of bias scoring. J.P.-D. and N.M. elaborated the first version of the manuscript. All authors reviewed critically and approved the final version of the manuscript. J.P.-D. and B.T. designed the statistical analyses.

**Funding:** No specific funding was received from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.

**Disclosure statement:** The authors have declared no conflicts of interest.

### Data availability statement

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Supplementary data

[Supplementary data](#) are available at *Rheumatology* online.

### References

- 1 Treede RD, Rief W, Barke A *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160:19–27.
- 2 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
- 3 Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:715–24.
- 4 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
- 5 Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 2019;123:e273–e283.
- 6 van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111:13–8.
- 7 Jackson T, Thomas S, Stabile V *et al.* Chronic pain without clear etiology in low- and middle-income countries: a narrative review. *Anesth Analg* 2016;122:2028–39.
- 8 Jackson T, Thomas S, Stabile V *et al.* A systematic review and meta-analysis of the global burden of chronic pain without clear etiology in low- and middle-income countries: trends in heterogeneous data and a proposal for new assessment methods. *Anesth Analg* 2016;123:739–48.
- 9 Calixto OJ, Anaya JM. Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2014;13:641–54.
- 10 Shin A, Shin S, Kim JH *et al.* Association between socioeconomic status and comorbidities among patients with rheumatoid arthritis: results of a nationwide cross-sectional survey. *Rheumatology* 2019;58:1617–22.
- 11 Wolfe F, Häuser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia-I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain* 2011;152:291–9.
- 12 Putrik P, Sokka T, Ramiro S, Boonen A. Impact of socioeconomic gradients within and between countries on health of patients with rheumatoid arthritis (RA): lessons from QUEST RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:705–20.
- 13 Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain* 2008;136:235–8.
- 14 Maly A, Vallerand AH. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain. *Pain Manag Nurs* 2018;19:14–22.
- 15 Teasell RW, Bombardier C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. *Clin J Pain* 2001;17:S39–45.
- 16 Jackson T, Thomas S, Stabile V *et al.* Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:S10.
- 17 van Hecke O, Hocking LJ, Torrance N *et al.* Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: analysis of a family-based cohort and twin study. *PLoS One* 2017;12:e0170653.
- 18 Harlow BL, Stewart EG. Adult-onset vulvodynia in relation to childhood violence victimization. *Am J Epidemiol* 2005;161:871–80.
- 19 Kopec JA, Sayre EC, Esdaile JM. Predictors of back pain in a general population cohort. *Spine* 2004;29:70–8.



- 20 Nilsen TIL, Holtermann A, Mork PJ. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol* 2011;174: 267–73.
- 21 Hoofwijk DM, Fiddelaers AA, Emans PJ *et al*. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and global surgical recovery 1 year after outpatient knee arthroscopy. *Medicine* 2015;94:e2017.
- 22 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25: 603–5.
- 23 Kasch H, Qerama E, Kongsted A *et al*. Clinical assessment of prognostic factors for long-term pain and handicap after whiplash injury: a 1-year prospective study. *Eur J Neurol* 2008;15:1222–30.
- 24 Joseph NT, Matthews KA, Myers HF. Conceptualizing health consequences of Hurricane Katrina from the perspective of socioeconomic status decline. *Health Psychol* 2014;33:139–46.
- 25 Gonzalez A, Boyle MH, Kyu HH *et al*. Childhood and family influences on depression, chronic physical conditions, and their comorbidity: findings from the Ontario Child Health Study. *J Psychiatr Res* 2012;46: 1475–82.
- 26 Hestbaek L, Korsholm L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. Does socioeconomic status in adolescence predict low back pain in adulthood? A repeated cross-sectional study of 4,771 Danish adolescents. *Eur Spine J* 2008;17:1727–34.
- 27 Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999;150: 206–15.
- 28 Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
- 29 Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455–63.
- 30 Costa-Bouzas J, Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. HEPiMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2001;64:101–7.
- 31 Agabiti N, Picciotto S, Cesaroni G *et al*. The influence of socioeconomic status on utilization and outcomes of elective total hip replacement: a multicity population-based longitudinal study. *Int J Qual Health Care* 2007; 19:37–44.
- 32 Andersen JH, Haahr JP, Frost P. Risk factors for more severe regional musculoskeletal symptoms: a two-year prospective study of a general working population. *Arthritis Rheum* 2007;56:1355–64.
- 33 Andorsen OF, Ahmed LA, Emaus N, Klouman E. A prospective cohort study on risk factors of musculoskeletal complaints (pain and/or stiffness) in a general population. The Tromsø study. *PLoS One* 2017; 12:e0181417.
- 34 Ang DC, Peloso PM, Woolson RF, Kroenke K, Doebbeling BN. Predictors of incident chronic widespread pain among veterans following the first Gulf War. *Clin J Pain* 2006;22:554–63.
- 35 Berglund A, Bodin L, Jensen I, Wiklund A, Alfredsson L. The influence of prognostic factors on neck pain intensity, disability, anxiety and depression over a 2-year period in subjects with acute whiplash injury. *Pain* 2006; 125:244–56.
- 36 Bergman S, Herrström P, Jacobsson LT, Petersson IF. Chronic widespread pain: a three year follow-up of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol* 2002;29: 818–25.
- 37 Carstensen TB, Fink P, Oernboel E *et al*. Sick leave within 5 years of whiplash trauma predicts recovery: a prospective cohort and register-based study. *PLoS One* 2015;10:e0130298.
- 38 Carstensen TB, Frostholm L, Oernboel E *et al*. Post-trauma ratings of pre-collision pain and psychological distress predict poor outcome following acute whiplash trauma: a 12-month follow-up study. *Pain* 2008;139: 248–59.
- 39 Clay FJ, Newstead SV, Watson WL *et al*. Bio-psychosocial determinants of persistent pain 6 months after non-life-threatening acute orthopaedic trauma. *J Pain* 2010;11:420–30.
- 40 Daugbjerg SB, Brandsborg B, Ottesen B, Diderichsen F, Osler M. The impact of socioeconomic and clinical factors on purchase of prescribed analgesics before and after hysterectomy on benign indication. *Clin J Pain* 2014;30:46–54.
- 41 Davies KA, Silman AJ, Macfarlane GJ *et al*. The association between neighbourhood socio-economic status and the onset of chronic widespread pain: results from the EPiFUND study. *Eur J Pain* 2009;13: 635–40.
- 42 Friedrich M, Hahne J, Wepner F. A controlled examination of medical and psychosocial factors associated with low back pain in combination with widespread musculoskeletal pain. *Phys Ther* 2009;89: 786–803.
- 43 Gale CR, Deary IJ, Cooper C, Batty GD. Intelligence in childhood and chronic widespread pain in middle age: the National Child Development Survey. *Pain* 2012;153: 2339–44.
- 44 Giummarra MJ, Black O, Smith P *et al*. A population-based study of treated mental health and persistent pain conditions after transport injury. *Injury* 2018;49: 1787–95.
- 45 Hawker GA, Guan J, Croxford R *et al*. A prospective population-based study of the predictors of undergoing total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2006;54:3212–20.
- 46 Hendriks EJ, Scholten-Peeters GG, van der Windt DA *et al*. Prognostic factors for poor recovery in acute whiplash patients. *Pain* 2005;114:408–16.
- 47 Herrera-Escobar JP, Seshadri AJ, Rivero R *et al*. Lower education and income predict worse long-term outcomes after injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87: 104–10.
- 48 Holmes A, Williamson O, Hogg M *et al*. Predictors of pain severity 3 months after serious injury. *Pain Med* 2010;11:990–1000.

- 49 Holmes A, Williamson O, Hogg M, Arnold C, O'Donnell ML. Determinants of chronic pain 3 years after moderate or serious injury. *Pain Med* 2013;14:336–44.
- 50 Hu H-Y, Chen L, Wu C-Y *et al.* Associations among low back pain, income, and body mass index in Taiwan. *Spine J* 2013;13:1521–6.
- 51 Jay MA, Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime socioeconomic circumstances and chronic pain in later adulthood: findings from a British birth cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e024250.
- 52 Jones GT, Johnson RE, Wiles NJ *et al.* Predicting persistent disabling low back pain in general practice: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2006;56:334–41.
- 53 Jordan KP, Sim J, Moore A, Bernard M, Richardson J. Distinctiveness of long-term pain that does not interfere with life: an observational cohort. *Eur J Pain* 2012;16:1185–94.
- 54 Jørgensen MB, Nabe-Nielsen K, Clausen T, Holtermann A. Independent effect of physical workload and childhood socioeconomic status on low back pain among health care workers in Denmark. *Spine* 2013;38:E359–E366.
- 55 Jöud A, Petersson IF, Jordan KP *et al.* Socioeconomic status and the risk for being diagnosed with spondyloarthritis and chronic pain: a nested case-control study. *Rheumatol Int* 2014;34:1291–8.
- 56 Kastelein M, Luijsterburg PA, Heintjes EM *et al.* The 6-year trajectory of non-traumatic knee symptoms (including patellofemoral pain) in adolescents and young adults in general practice: a study of clinical predictors. *Br J Sports Med* 2015;49:400–5.
- 57 Macfarlane GJ, Norrie G, Atherton K, Power C, Jones GT. The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1591–5.
- 58 McBeth J, Lacey RJ, Wilkie R. Predictors of new-onset widespread pain in older adults: results from a population-based prospective cohort study in the UK. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:757–67.
- 59 Momi SK, Fabiane SM, Lachance G, Livshits G, Williams FM. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences. *Pain* 2015;156:2100–6.
- 60 van Oostrom SH, Verschuren WMM, de Vet HC, Picavet HS. Ten year course of low back pain in an adult population-based cohort—the Doetinchem cohort study. *Eur J Pain* 2011;15:993–8.
- 61 Östergren P-O, Hanson BS, Balogh I *et al.* Incidence of shoulder and neck pain in a working population: effect modification between mechanical and psychosocial exposures at work? Results from a one year follow up of the Malmö shoulder and neck study cohort. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:721–8.
- 62 Palmiöf L, Skillgate E, Alfredsson L *et al.* Does income matter for troublesome neck pain? A population-based study on risk and prognosis. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:1063–70.
- 63 Parry E, Ogollah R, Peat G. Significant pain variability in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: preliminary investigation based on secondary analysis of cohort data. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:80.
- 64 Rahman MM, Kopec JA, Sayre EC *et al.* Effect of sociodemographic factors on surgical consultations and hip or knee replacements among patients with osteoarthritis in British Columbia, Canada. *J Rheumatol* 2011;38:503–9.
- 65 Slade GD, Bair E, Greenspan JD *et al.* Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 2013;14:T20–32.e323.
- 66 Sterner Y, Toolanen G, Gerdle B, Hildingsson C. The incidence of whiplash trauma and the effects of different factors on recovery. *J Spinal Disord Tech* 2003;16:195–9.
- 67 Thomtén J, Soares JJJ, Sundin Ö. Pain among women: associations with socio-economic factors over time and the mediating role of depressive symptoms. *Scand J Pain* 2012;3:62–7.
- 68 Viikari-Juntura E, Vuori J, Silverstein BA *et al.* A life-long prospective study on the role of psychosocial factors in neck-shoulder and low-back pain. *Spine* 1991;16:1056–61.
- 69 Weijenberg PT, Gardien K, Toorenvliet BR, Merkus JW, ter Kuile MM. Acute abdominal pain in women at an emergency department: predictors of chronicity. *Eur J Pain* 2010;14:183–8.
- 70 Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S *et al.* Identifying trajectories of pain severity in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol* 2015;42:1470–7.
- 71 Williamson OD, Epi GD, Gabbe BJ *et al.* Predictors of moderate or severe pain 6 months after orthopaedic injury: a prospective cohort study. *J Orthop Trauma* 2009;23:139–44.
- 72 Kopec JA, Sayre EC. Stressful experiences in childhood and chronic back pain in the general population. *Clin J Pain* 2005;21:478–83.
- 73 American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res* 2010;62:590–9.
- 74 Rocha V, Ribeiro AI, Severo M, Barros H, Fraga S. Neighbourhood socioeconomic deprivation and health-related quality of life: a multilevel analysis. *PLoS One* 2017;12:e0188736.
- 75 Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Public Health* 2018;42:186–94.
- 76 Hauke A, Flintrop J, Brun E, Rugulies R. The impact of work-related psychosocial stressors on the onset of musculoskeletal disorders in specific body regions: a review and meta-analysis of 54 longitudinal studies. *Work Stress* 2011;25:243–56.
- 77 Kim HJ, Kim SC, Kang KT, Chang BS *et al.* Influence of educational attainment on pain intensity and disability in patients with lumbar spinal stenosis: mediation effect of pain catastrophizing. *Spine* 2014;39:E637–44.

## Anexo II: Artigo da metaanálise sobre nível socioeconómico e dor crónica

### Socioeconomic status and chronic pain

- 78 Cano A, Mayo A, Ventimiglia M. Coping, pain severity, interference, and disability: the potential mediating and moderating roles of race and education. *J Pain* 2006;7: 459–68.
- 79 Anand KJS, Rigdon J, Rovnaghi CR *et al*. Measuring socioeconomic adversity in early life. *Acta Paediatr* 2019;108:1267–77.
- 80 Feinstein JS. The relationship between socioeconomic status and health: a review of the literature. *Milbank Q* 1993;71:279–322.
- 81 Abdallah CG, Geha P. Chronic pain and chronic stress: two sides of the same coin? *Chronic Stress* 2017;1: 247054701770476.
- 82 Devito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evidence-Based Med* 2019;24:53–4.
- 83 Higgins JPT. Commentary: heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158–60.
- 84 Council NR. Combining information: statistical issues and opportunities for research. Washington (DC): National Academy Press, 1992, 52.
- 85 Berlin JA. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1995;142:383–7.
- 86 Essue BM, Laba TL, Knaul F *et al*. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low-and middle-income countries. In: DT Jamison, H Gelband, S Horton *et al*. eds. *Disease control priorities: improving health and reducing poverty*. 3rd edn. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/the World Bank, 2017: 121–43.



**ANEXO III:  
ARTIGO SOBRE FACTORES  
SOCIAIS E DOR CRÓNICA**





**Social factors and chronic pain: the modifying effect of sex in the  
Stockholm Public Health Cohort Study.**

**Jesús Prego-Domínguez, MSc<sup>1</sup>, Eva Skillgate, PhD<sup>2,3,4</sup>, Nicola Orsini, PhD<sup>5</sup>, Bahi  
Takkouche, MD, PhD<sup>1,6</sup>**

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, 15782  
Santiago de Compostela, Spain

<sup>2</sup> Musculoskeletal & Sports Injury Epidemiology Center, Institute of Environmental  
Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm

<sup>3</sup> Naprapathögskolan-Scandinavian College of Naprapathic Manual Medicine,  
Stockholm, Sweden

<sup>4</sup> Department of Health Promotion Science, Sophiahemmet University, Stockholm,  
Sweden

<sup>5</sup> Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, 17177 Stockholm, Sweden

<sup>6</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública  
(CIBER-ESP), Madrid, Spain

**Abstract word count:** 229

**Text word count:** 3639

**Number of tables:** 4 (one of them as a web supplement)

**Corresponding author:**

Dr. Bahi Takkouche

Department of Preventive Medicine. Faculty of Medicine

University of Santiago de Compostela

15782 Santiago de Compostela, Spain

Phone: +34 881 812268, Fax: +34 981 572282. E-mail: [bahi.takkouche@usc.es](mailto:bahi.takkouche@usc.es)

**Conflicts of interest statement**

The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding:** Regional Ministry of Education, Universities and Vocational Training, Santiago de Compostela, Spain, ED431C 2018/20.

**Data availability statement:** The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request or may be uploaded to a repository.

**Abbreviations:**

CI: Confidence Interval

IRR: Incidence Rate Ratio

CP: Chronic pain

SES: Socioeconomic status

**Abstract**



### Objectives

To assess the relation between social factors (socioeconomic status, household load and job strain) and chronic pain occurrence, and the role of gender in this relation.

### Methods

We used data corresponding to 8 years of follow-up of the Stockholm Public Health Cohort Study (2006 to 2014) to compute Adjusted Incidence Rate Ratios (IRR) and additive interaction measures of chronic pain episodes, social factors, and sex in 16687 subjects.

### Results

For men, increased rates were observed for skilled workers (IRR=1.27, 95% Confidence Interval (CI): 0.99, 1.61) and lower non-manual employees (IRR=1.37, 95%CI: 1.05, 1.78), compared to unskilled workers; subjects with high household load (IRR=1.39; 95%CI: 1.03, 1.88), compared to those with null score; and active jobs (IRR=1.27, 95%CI: 1.06, 1.51), compared to low strain jobs. For women, we observed decreased rates for lower (IRR=0.82, 95%CI: 0.68, 0.99), intermediate (IRR=0.74, 95%CI: 0.63, 0.88) and higher non-manual employees (IRR=0.65, 95%CI: 0.54, 0.79), compared to unskilled workers. Compared to subjects with a null score, women with low household load showed a lower rate (IRR=0.85; 95%CI: 0.72, 1.00). Compared to low strain jobs, passive jobs (IRR=1.21; 95%CI: 1.02, 1.44) and high strain jobs (IRR=1.46; 95%CI: 1.02, 2.09) showed higher rates.

### Conclusion

In general, our analysis yielded different results, if not opposite, when data were stratified by sex. Sex may then represent an effect modifier of the relation between social factors and chronic pain.

### Rheumatology key messages

Social factors and chronic pain

Low socioeconomic status and high job strain household load are related to chronic pain occurrence.

Sex is an effect modifier of this relation, increasing incidence of exposed women.

**Key words:** Socioeconomic status, sociological factors, occupational stress, job strain.



### INTRODUCTION

Chronic pain (CP) represents an important public health issue worldwide. The prevalence of moderate to severe noncancer CP is 19% in Europe (1), while 1 out of 10 people in the world is newly diagnosed every year with this syndrome (2). CP has a large impact on daily life as low back and neck pain are among the five leading causes of disability-adjusted life years (DALYs) and the remaining causes, such as major depression and cardiovascular disease, are all associated to CP (3). Furthermore, the costs of CP are estimated at \$635 billion per year in the USA and €200 billion per year in Europe, more than those of cancer and cardiovascular diseases together (4, 5). Although its distribution presents some variations across the globe, CP strongly affects all populations, regardless of age, race, sex, income or country, which have lead some authors and the International Association for the Study of Pain (IASP) to describe it as a “global crisis” (2).

In Sweden, the prevalence of CP is similar to that of other regions of Europe, with an overall 18% prevalence of noncancer moderate to severe CP, though reaching 54.7% for general CP in some specific areas (6). The cost of the syndrome has been estimated for the whole country at 32 billion € per year, that is, one-tenth of the Swedish Gross Domestic Product (7).

Despite its relevance as a public health issue, epidemiologic research on CP as a condition on its own is scarce, as it only begun to be addressed from this perspective since the last decade. Until recently, only specific anatomic locations, such as low back pain or specific pain syndromes such as chronic widespread pain were investigated. However, female sex, social factors and job environment have been consistently

associated to the onset and severity of both CP and CP-related syndromes in epidemiologic studies (5).

Sex is one of the variables most strongly associated to CP (8). Women present higher prevalence of CP syndromes, such as fibromyalgia, migraine or temporomandibular disorders, as well as higher pain intensity (9).

Furthermore, socioeconomic status (SES) is shown to be inversely related to CP (10) and economic disadvantage was linked to increased CP-related disability (11).

However, most of the evidence is based on cross-sectional designs of questionable value for causal inference purposes and on specific pain conditions only.

In a similar fashion, occupational psychosocial factors were related to the occurrence of new episodes of chronic pain, as well as to their persistence over time, albeit in the context of musculoskeletal disorders mainly (12, 13). Less is known about the role of household social factors, such as house work load, social support or care of dependent relatives, although some studies have suggested a relation of these factors with higher prevalence and severity of pain (14).

In this study, we aimed at elucidating the role of SES, household and job-related factors in the occurrence of CP, using data from the Stockholm Public Health Cohort (SPHC), an eight-year follow up study covering a large population from the Stockholm Council area. We also aimed at assessing whether the effect of those social factors on CP was modified by sex, i.e. whether the effect is similar among men and among women.

## METHODS

### Study population and questionnaire

This study is based on the 2006 wave of the SPHC, a cohort study reporting data from a random sample of the Stockholm City County population, an urban region with approximately 1.4 million inhabitants. The Stockholm Public Health Cohort (SPHC) is a population-based cohort study that has been established within the framework of public health surveys that took place in 2002, 2006, 2010 and 2014. It is based on a mix of questionnaire and register data. Participants ( $n=115,000$ , aged  $\geq 18$  years) from the four surveys have been pooled and were followed up longitudinally for health, lifestyle and social outcomes. Self-reported data were supplemented with information from the Swedish health system and administrative registers, which used information on study participants as well as on their first-degree relatives. The SPHC assesses a wide range of exposure and health outcomes. The overall response rate of each sub-cohort was at least  $>70\%$ . (15). The constitution of the cohort was approved by the Stockholm Regional Ethical Review Board (Dnr 2010/1879-31/5; Dnr 2007/545-31).

Regarding the wave of our study, postal and web-based questionnaires were sent in 2006 to 56634 randomly selected participants aged 18-84 years, after stratification by sex and residential area. At baseline, 34707 (61%) subjects answered the questionnaire, 40 of which were excluded due to the lack of identification number. Subjects reporting CP at baseline ( $n=11586$ ) were excluded from the follow-up.

CP status was assessed at baseline using 3 questions from the 2006 questionnaire which consisted in determining whether, in the 6 last months, subjects had pain in their neck, shoulders or arms as well as low back pain, and hips, thighs or knees. The 5 possible answers were: "No", "Yes, a few days in the past six months", "Yes, a few days per month", "Yes, a few days per week" and "Yes, every day". Subjects without regular pain in the previous six months were included in the follow-up and formed the baseline population, which was followed for 8 years.

### Outcome definition

The outcome was defined as CP at any location, measured by the questions “In the past six months did you have pain in the /upper back or neck / low back / shoulder or arms?”. CP status was defined as having regular pain in the past six months. The case definition was established according to the IASP definition (16).

### Exposure definition

*Socioeconomic Status.* We used the *Swedish Socioeconomic Classification*, developed by Statistics Sweden, which divides individuals in six socioeconomic categories, according to their current (or previous for non-working people) occupational status: unskilled workers, skilled workers, lower non-manual employees, intermediate non-manual employees, higher non-manual employees and self-employed (17). Unemployed subjects with no previous work experience were considered as missing values in this variable. They represented 221 persons out of a study population of 23081, less than 1%.

*Household load.* We assessed the total household social load using the following elements: shared household with children aged <12 years, hours per week of domestic work (excluding occupational work), hours per week dedicated to the care of elderly relatives, and social support.

To assess child care, we used the question “If you live together with children, what is their age?” The possible answers were “0-5” and “6-12”. The score was “1” if one of them was answered, “2” if both, and “0” if none of them was selected.

The time spent working at home was defined by the question “How many hours per week do you spend working at home?”, scoring “1” if it was  $\leq 10$  hours, “2” if it was 11-20 hours and “3” if it was  $\geq 21$  hours.

To assess whether a subject had relatives to care for, we used answers to two questions “Do you have an ill or elderly relative whom you help with everyday chores, watch or care for?” (No/Yes), and “If yes, on average how many hours of work does this mean for you per week?”. We scored as “0” those who responded “No” to the first question. For those who answered “yes”, we scored “1” those who answered  $< 6$  hours per week and “3” those who answered 6 or more hours per week.

Lack of social support was assessed using the questions “Do you know any people who can provide you with personal support for personal problems or crises in your life?” and “Can you obtain help from anyone in the event of illness or practical problems?”, scoring each as “1” if the answer was “No, never” or “No, usually not” and “0” if the answer was “Yes, always” or “Yes, for the most part”.

*Job strain.* We assessed psychosocial exertion at work using four questions included in the baseline questionnaire, as previously reported (12). Briefly, we dichotomized job demands and job control into high and low, to obtain four categories: low strain (low job demands and high job control), active job (high job demands and high job control), passive job (low job demands and low job control) and high job strain (high job demands and low job control). This model has shown to have high internal consistency and high reliability (18).

#### Confounding assessment

The following covariates were assessed as potential confounders: sex, age, body mass index (BMI), long-term illness, trouble sleeping, comorbidity (diabetes, asthma, lung

disease, rheumatoid arthritis, depression, chronic fatigue/burnout), physical activity, smoking status, alcohol consumption, perceived stress level, physical exertion at work in the past 12 months, whether or not family life was negatively affected by job demands, psychological distress (as per General Health Questionnaire GHQ-12) (19), and economic distress. Those covariates that changed IRR estimates of SES by more than 10% were introduced in the final model (20).

#### Statistical analysis

Person-time was calculated from the date of administration of the baseline questionnaire until the onset of CP, loss to follow-up or end of the study, whichever came first.

Assuming constant incidence during that period of time, cases of CP were assigned half of the period between the last follow-up and the onset of the disease.

Additive interaction analyses between sex and each exposure factor were performed (21). Variables were considered binary, with the level with the lowest risk of CP as a reference category (22). For each sex-exposure interaction, we computed the adjusted Relative Excess Risk due to Interaction (RERI), also named Interaction Contrast Ratio (ICR), the Attributable Proportion (AP), and the Synergy index (S) along with their 95% confidence intervals for each interaction (21, 22).

We used Poisson regression to estimate incidence rate ratios (IRR) of CP and their 95% confidence intervals (CI) for social factors. The analysis of socioeconomic status was finally adjusted for age and home/family life negative affect by job demands. The analyses of household load and job strain were adjusted for age and perceived stress.

All analyses were performed with STATA/MP software version 15.1 (Stata Corp LLC, Tx, USA)



### Robustness analyses

To assess the effect of attrition in our study, we carried out the following 3 analyses. In the first analysis, we used multiple imputations by chained equations (MICE) with 20 imputed data sets, and then repeated each of the Poisson regression analyses carried out previously (23).

Baseline socioeconomic data were marginally associated with attrition. We, therefore, corrected for differential attrition in a second analysis in which used Inverse Probability Weighting to recalculate our estimates. We used logistic regression models with baseline variables to calculate the predicted probability of follow-up completeness. The inverse of this probability was used as a weight in subsequent Poisson regression models (24).

In the third analysis, we recalculated the observed incidence rate ratios in two extreme scenarios. We first assumed that all participants lost to follow-up developed CP and, subsequently, we assumed that none of those participants developed the disease.

### RESULTS

Baseline characteristics of the study population are presented in table 1. A total of 23,081 individuals, 11,311 men and 11,770 women, were free of CP at the beginning of the study and were then included in the follow-up. According to the stratification of the sample, the population was evenly distributed across sex and age groups, with a mean age of 46.83 and 45.28 years for men and women, respectively. Non-manual employees' categories accounted for nearly two-thirds of the sample, compared to the unskilled and skilled workers categories, which, per the Swedish Socioeconomic Classification, include manual employees and self-employed workers. The majority of

the population had low household load scores and low job strain. The distribution of these factors is similar for men and women.

A total of 6394 (27.7%) individuals from the baseline population did not report any information on pain status during the follow-up. The final population included 16687 subjects.

We observed 4107 new CP cases during the follow-up, representing 98,122 person-years, which yielded an overall incidence rate of 0.041 year<sup>-1</sup>, 0.035 year<sup>-1</sup> for men and 0.047 year<sup>-1</sup> for women.-

Interaction analyses (Table 2) yielded moderate positive additive interaction between female sex and SES (RERI=0.36, 95%CI: 0.13, 0.59) and a tendency to positive interaction between female sex and job strain (RERI= 0.17, 95%CI: -0.84, 1.19). No interaction was found between sex and household load (RERI=-0.11, 95%CI: -0.52, 0.29). The results of the AP and S statistics confirmed these findings.

In general, our analysis yielded different results, if not opposite, when data were stratified by sex (table 3). For **socio-economic status**, we observed that male skilled workers (IRR=1.30, 95% CI: 1.03, 1.66) and lower non-manual male employees (IRR=1.29, 95% CI: 1.00, 1.66) have higher rates than male unskilled workers, while the results of the rest of categories were compatible with no increase in the CP rate. On the contrary, among women, skilled workers (IRR = 0.85, 95% CI: 0.69, 1.03) and lower (IRR=0.76, 95% CI: 0.64, 0.90), intermediate (IRR=0.70, 95% CI: 0.60, 0.82) and higher non-manual employees (IRR=0.60, 95% CI:0.50, 0.71) showed a decrease in the rates when compared to unskilled female workers.

A similar difference in the effect between men and women is observed for **household load score**. Among men, subjects with a high household score showed a higher rate

than subjects with a score of 0 (IRR=1.42, 95% CI: 1.07, 1.90). Among women, when compared to subjects with a null score, people with a low (IRR=0.81, 95% CI: 0.70, 0.94) and intermediate (IRR=0.84, 95% CI: 0.71, 1.00) household score showed a decrease in the rate, while the results for the high score category were compatible with no change in the rates of CP.

As for **job strain level**, male subjects with active jobs showed a higher rate than subjects with low strain jobs (IRR=1.23, 95% CI: 1.04, 1.46). The rest of categories seemed to be unrelated to the occurrence of CP among men. Among women, we observed that subjects with passive jobs (IRR=1.21, 95% CI: 1.02, 1.44) and high strain jobs presented higher rates than subject with low strain jobs (IRR=1.54, 95% CI: 1.08, 2.19), while the results of the active job category did not support any increase in the rates.

The results from the robustness analyses, in which the effect of attrition was assessed, did not differ substantially from those obtained in the original analyses (Supplementary Table S1). In particular, no point estimate in the Inverse Probability Weighting and in the Multiple Imputation procedures showed a deviation  $\geq 20\%$  from the uncorrected point estimates. Results of the analysis of extreme scenarios showed very moderate changes. The most noticeable change was found in the additive interaction measure of job strain level, in which RERI changed from a slight positive interaction (0.18) to no interaction (-0.04) when we assumed that none of the participants lost to follow-up developed CP, and in the point estimates corresponding to the highest level of household load (from 1.43 to 0.94) and job strain (from 1.62 to 1.12) in men, when we assumed that all subjects lost to follow-up presented the outcome.

## DISCUSSION

The aim of this study was to elucidate the relation of CP with the main social factors, including socioeconomic, household and job status and to assess whether this relation was different between men and women. We considered chronic pain as a homogeneous condition, and we used prospective data from a large cohort, representative of the population of the Stockholm Council area.

Our results suggest that sex is a moderate effect modifier of the relation between social factors and CP. We found evidence for a departure from additivity of the relation between sex and SES, and sex and job strain, supporting a moderate increase in CP incidence rate in women exposed to high levels of these social factors. Intriguingly, men with low to intermediate levels of SES reported higher incidence of CP. The differences in frequency and severity of CP between men and women were mentioned in previous research. Women tend to report more severe bouts of CP and present a higher prevalence (11). This feature remains constant across different SES levels, ages and countries, including Sweden (25).

Furthermore, in former research, it has been shown that social factors and both CP onset and CP disability are related (26). An inverse relationship between SES and CP, such as the one observed in our study, was already reported in longitudinal and cross-sectional studies. In a recent global population survey, sex, low education and low wealth were found to be strongly associated with higher back pain prevalence and related disability (27), while a recent British birth cohort study showed that SES was associated to chronic widespread pain at the age of 45 (28). These studies did not report specific results by sex.

Both animal and human research have highlighted differences between males and females regarding nociception, pain threshold and induced analgesia, probably due to

differences in hormonal and opioid receptors (29). Several mechanisms can explain these differences: first, estrogen and progesterone are known to interact with glial cells, and, second, differences between men and women were found in the serotonin/dopamine system, with a prominent serotonic state in males (30). Furthermore, studies carried out on transsexuals who received cross-sex hormones have shown that intake of female gonadal hormones increases pain sensitivity and the probability of occurrence of chronic pain syndromes, while androgens and testosterone exert a protective effect against pain (31). Genetic mechanisms were also invoked. Indeed, the genes that encode Catechol-O-methyltransferase (COMT), GTP cyclohydrolase and Mu-opioid receptor, an important opioid binding site, were found to have different effects depending on gender (30).

In addition to hormonal and genetic mechanisms, psychosocial factors including pain coping, exposure to stress and gender roles may also explain sex differences in pain occurrence.

The relation between household work load and CP was infrequently described in the literature. A modest increase in the prevalence of back and neck pain was found in a subjects with heavy load in a European cross-sectional study (32), while another Japanese study of similar design reported a higher frequency of pain among caregivers of persons with dementia (14). Furthermore, a meta-analysis of 22 studies reported a higher risk of musculoskeletal disorders among subjects with high job strain (33), while the risk of other specific pain conditions was also found to be increased in other studies (12, 18).

The causal mechanisms that connect job strain, and presumably high household work load, to CP onset seem to be related to the interaction between physical load and stress

caused by psychosocial work factors such as low job control or high job demands (33).

However, it is remarkable that, in our study, adjusting for stress did not modify the relation of CP with job strain or household work load. Animal and human neuroimaging studies have suggested that severe or moderate chronic stress could lead to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis that would cause a neuroinflammatory state that has been linked to several CP syndromes such as neuropathic pain, fibromyalgia or chronic back pain (34, 35).

In our study, we cannot exclude some potential for selection bias due to attrition, despite the results of our extensive robustness assessment. Indeed, subjects who failed to complete their follow-up were slightly younger, included a larger proportion of men and of individuals with no household load, and belonged more frequently to the unskilled workers' category than full respondents. Low SES was consistently related to a higher risk of CP in previous studies, while incidence of CP remains constant through age (5). Thus, if bias exists due to non-response in these groups, it would distort our results towards the null value. The true effect is then probably stronger than the effect observed in our study. Furthermore, male sex is related to a lower risk of CP in former studies (29), while scarce evidence is available on the effect of household load on CP.

Therefore, a certain degree of risk overestimation cannot be ruled out.

Finally, we found a low proportion of subjects with high household load and high job strain in our study population. However, this low proportion did not affect the precision of our estimates as, except for men with high job strain, the estimated for these categories were significant.

Studies that determine CP incidence are scarce due to difficulties in carrying out

longitudinal studies (36). While the CP incidence found in our study ( $0.041 \text{ year}^{-1}$ ) was similar to that of another recent Swedish study ( $0.054 \text{ year}^{-1}$ ) (37), it was only half of that found in a British study ( $0.083 \text{ year}^{-1}$ ) (38). This relatively low incidence could be explained by the fact that our baseline questionnaire assessed pain located in the upper back or neck, low back and shoulder or arms only. This case definition excluded CP syndromes, such as neuropathic pain or migraines that affect other body locations and represents a limitation of our study.

Theoretically, exposure variables may have varied through time, but we believe that a certain lag time should elapse between exposure to a given social factor and onset of acute pain, first, then onset of chronic pain. The effect of this exposure on the outcome is not immediate. Also, socioeconomic status and the other social factors of our study are not transient exposures, but rather factors that are stable over time. Measurement of the exposure at baseline, instead of measurement during follow-up, is then the most germane assessment.

As a conclusion, to our knowledge, ours is the first study based on longitudinal data from a large cohort that assesses the relation of social factors and the risk of CP. Our results support evidence for a relation of common modifiable social factors such as SES, household work and job strain with chronic pain that cannot easily be explained by confounding by other factors. The fact that sex is an important modifier of this relationship is provocative and strongly warrants attention in future research.

#### REFERENCES

- 1 Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of

- prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 2011;27(2):449–462.
- 2 Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.
  - 3 GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–2191.
  - 4 Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715–724.
  - 5 van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111(1):13–18.
  - 6 Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, Kellen E, Bala MM, Riemsma R, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248. doi: 10.1155/2012/371248.
  - 7 Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain--register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain*. 2012;16(2):289-299.
  - 8 Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S26-45.



### Anexo III: Artigo sobre factores sociais e dor crónica

#### Social factors and chronic pain

- 9 Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184-189.
- 10 Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen KA. Chronic pain without clear etiology in low- and middle-income countries: a narrative review. *Anesth Analg*. 2016;122(6):2028-2039.
- 11 Palmlöf L, Skillgate E, Alfredsson L, Vingård E, Magnusson C, Lundberg M, et al. Does income matter for troublesome neck pain? A population-based study on risk and prognosis. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(11):1063-1070.
- 12 Rasmussen-Barr E, Grooten WJA, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for low-back pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden. *J Rehabil Med*. 2017;49(7):591-597.
- 13 Teasell RW, Bombardier C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. *Clin J Pain*. 2001;17 Suppl 4:S39-45.
- 14 Goren A, Montgomery W, Kahle-Wroblewski K, Nakamura T, Ueda K. Impact of caring for persons with Alzheimer's disease or dementia on caregivers' health outcomes: findings from a community based survey in Japan. *BMC Geriatr*. 2016;16:122. doi: 10.1186/s12877-016-0298-y.
- 15 Svensson AC, Fredlund P, Laflamme L, Hallqvist J, Alfredsson L, Ekblom A, et al. Cohort profile: The Stockholm Public Health Cohort. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1263-1272.
- 16 Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic

- pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
- 17 Statistics Sweden. Reports on statistical co-ordination MIS 1982:4. Swedish socio-economic classification (Socioekonomisk indelning). Stockholm 1984.  
[https://www.scb.se/contentassets/6ffc47f46c8d4391a5798b7757af29df/ov9999\\_1982a01\\_br\\_x11op8204.pdf](https://www.scb.se/contentassets/6ffc47f46c8d4391a5798b7757af29df/ov9999_1982a01_br_x11op8204.pdf). Accessed August 8, 2020
  - 18 Rasmussen-Barr E, Grooten WJ, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for neck/shoulder/arm pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005103. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005103.
  - 19 Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med*. 1997;27(1):191-197.
  - 20 Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996; 25(6):1107-1116
  - 21 Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. 1st ed. Boston: Little, Brown & Co; 1986:168-180.
  - 22 Knol MJ, VanderWeele TJ, Groenwold RH, Klungel OH, Rovers MM, Grobbee DE. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(6):433-438.
  - 23 Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a series of regression models. *Surv Methodol*. 2001;27(1):85-95.

- 24 Seaman SR, White IR. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res* 2013;22(3):278-95
- 25 Bingeors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain-a gender perspective. *Eur J Pain* 2004;8(5):435-450.
- 26 Polshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain* 2008;136(3):235-238.
- 27 Stewart Williams J, Ng N, Peltzer K, Yawson A, Biritwum R, Maximova T, et al. Risk factors and disability associated with low back pain in older adults in low- and middle-income countries. Results from the WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE). *PLoS One*. 2015;10(6):e0127880. doi: 10.1371/journal.pone.0127880.
- 28 Gale CR, Deary IJ, Cooper C, Batty GD. Intelligence in childhood and chronic widespread pain in middle age: the National Child Development Survey. *Pain*. 2012;153(12):2339-2344.
- 29 Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111(1):52-58.
- 30 Belfer I. Pain in women. *Agri*. 2017;29(2):51-54.
- 31 Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S60-67.
- 32 Farioli A, Mattioli S, Quagliari A, Curti S, Violante FS, Coggon D. Musculoskeletal pain in Europe: the role of personal, occupational, and social

- risk factors. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40(1):36-46.
- 33 Hauke A, Flintrop J, Brun E, Rugulies R. The impact of work-related psychosocial stressors on the onset of musculoskeletal disorders in specific body regions: A review and meta-analysis of 54 longitudinal studies. *Work Stress* 2011;25(3):243–256.
  - 34 Abdallah CG, Geha P. Chronic pain and chronic stress: Two sides of the same coin? *Chronic Stress*. 2017;1:1-10.
  - 35 Nijs J, Loggia ML, Polli A, Moens M, Huysmans E, Goudman L, et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(8):817-826.
  - 36 Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e283.
  - 37 Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):317-325.
  - 38 Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain*. 2002;99(1-2): 299-307.

Table 1. Characteristics of the Study Population (n=16687) of the Stockholm Public Health Cohort.

Table 2. Measures of Additive Interaction Between Gender and Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

Table 3. Incidence Rate Ratios (IRR) and 95% Confidence Intervals (CI) of Chronic Pain in Relation to Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

Supplementary Table S1: Incidence Rate Ratios (IRR) and 95% Confidence Intervals (CI) of the Robustness Analyses of Chronic Pain in Relation With Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

Table 1. Characteristics of the Study Population (n=16687) of the Stockholm Public Health Cohort.

Variable	Total population		Men		Women	
	n	%	n	%	n	%
<b>Gender</b>						
Men	7892	47.3	-	-	-	-
Women	8795	52.7	-	-	-	-
<b>Age</b>						
18-35	4386	26.3	1811	22.9	2575	29.3
36-47	4078	24.4	1901	24.1	2177	24.7
48-61	4356	26.1	2168	27.5	2188	24.9
62-84	3867	23.2	2012	25.5	1855	21.1
<b>Socioeconomic status</b>						
Unskilled workers	1981	13.0	930	12.8	1051	13.2
Skilled workers	1603	10.5	882	12.2	721	9.0
Lower non-manual employees	2226	14.6	626	8.6	1600	20.1
Intermediate non-manual employees	4137	27.2	1808	24.9	2329	29.2
Higher non-manual employees	3855	25.3	2098	28.9	1757	22.0
Self-employed	1416	9.3	904	12.5	512	6.4
<b>Household load score<sup>a</sup></b>						
0	2225	13.3	1127	14.3	1098	12.5
Low	9896	59.4	4848	61.6	5048	57.4
Medium	3820	22.9	1654	21.0	2166	24.6
High	721	4.3	245	3.1	476	5.4
<b>Job strain type</b>						
Low job strain	9668	80.4	4596	82.1	5072	78.9
Active job	1429	11.9	634	11.3	795	12.4
Passive job	797	6.6	315	5.6	482	7.5
High job strain	130	1.1	50	0.9	80	1.2

<sup>a</sup> Household load scoring system: shared household with children aged <12 years (0-2 points), hours per week of domestic work, excluding occupational work (1-3 points), hours per week dedicated to the care of elderly relatives (0-3 points), social support (1 point). Total scoring: low = 1-2, medium = 3-4, high = ≥ 5.

Table 2. Measures of Additive Interaction Between Gender and Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

Interaction	Adjusted chronic pain IRR (95% CI)	RERI (95% CI)	AP (95% CI)	S (95% CI)
<b>Socioeconomic status<sup>a</sup> / Gender</b>				
Men with high socioeconomic status	1 (ref)	0.35 (0.12, 0.58)	0.21 (0.08, 0.33)	1.98 (0.89, 3.06)
Women with high socioeconomic status	1.26 (1.16, 1.38)			
Men with low socioeconomic status	1.09 (0.96, 1.26)			
Women with low socioeconomic status	1.72 (1.51, 1.92)			
<b>Household load score<sup>b</sup> / Gender</b>				
Men with high score	1.33 (1.05, 1.70)	-0.12 (-0.53, 0.28)	-0.08 (-0.36, 0.19)	0.80 (0.24, 1.36)
Women with high score	1.50 (1.25, 1.76)			
Men with low score	1 (ref)			
Women with low score	1.29 (1.21, 1.38)			
<b>Job strain level<sup>b</sup> / Gender</b>				
Men with high job strain	1.49 (0.89, 2.48)	0.18 (-0.84, 1.20)	-0.09 (-0.41, 0.59)	1.23 (-0.25, 2.71)
Women with high job strain	1.96 (1.27, 2.65)			
Men with low job strain	1 (ref)			
Women with low job strain	1.29 (1.20, 1.39)			

IRR: Incidence Rate Ratio; RERI: Relative Excess Risk due to Interaction; AP: Attributable Proportion; S: Synergy Index.

<sup>a</sup> Adjusted for age and home/family affect by job demands; <sup>b</sup> adjusted for age and perceived stress.

Scoring system: Socioeconomic status: low = unskilled/skilled manual workers, high = non manual employees/self-employed; Household load: low = low strain/active job/passive job, high = high job strain

Table 3. Incidence Rate Ratios (IRR) and 95% Confidence Intervals (CI) of Chronic Pain in Relation to Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

	Men		Women	
	Nº of cases /years at risk	Crude IRR (95%CI)	Adjusted IRR <sup>a</sup> (95%CI)	Nº of cases /years at risk
<b>Socioeconomic status</b>				
Unskilled workers	165/506	1	1	333/1058
Skilled workers	208/720	1.36 (1.11, 1.67)	1.30 (1.02, 1.66)	208/648
Lower non-manual employees	151/534	1.35 (1.08, 1.68)	1.29 (1.00, 1.66)	431/1442
Intermediate non-manual employees	382/1312	1.12 (0.93, 1.34)	0.97 (0.78, 1.19)	620/2124
Higher non-manual employees	449/1518	1.15 (0.96, 1.37)	0.97 (0.79, 1.20)	442/1444
Self employed	206/656	1.24 (1.01, 1.53)	1.06 (0.84, 1.35)	156/472
<b>Household load score<sup>b</sup></b>				
0	265/890	1	1	303/958
Low	1010/3368	0.87 (0.76, 0.99)	1.04 (0.89, 1.23)	1348/4480
Medium	337/1154	0.83 (0.71, 0.98)	0.98 (0.81, 1.19)	616/1964
High	71/230	1.29 (1.00, 1.69)	1.42 (1.07, 1.90)	153/478
<b>Job strain level</b>				
Low strain	917/3134	1	1	1312/4364
Active job	174/544	1.43 (1.22, 1.69)	1.23 (1.04, 1.46)	247/806
Passive job	59/194	0.98 (0.75, 1.27)	0.98 (0.75, 1.28)	151/494
High strain	15/58	1.65 (0.99, 2.76)	1.62 (0.97, 2.70)	32/84

<sup>a</sup> Socioeconomic status adjusted for age and home/family affect by job demands; household load and job strain adjusted for age and perceived stress.<sup>b</sup> Household load scoring system: shared household with children aged <12 years (0-2 points), hours per week of domestic work, excluding occupational work (1-3 points), hours per week dedicated to the care of elderly relatives (0-3 points), social support (1 point). Total scoring: low = 1-2, medium = 3-4, high = ≥ 5.



**Supplementary Table S1:** Incidence Rate Ratios (IRR) and 95% Confidence Intervals (CI) of the Robustness Analyses of Chronic Pain in Relation With Social Factors in the Stockholm Public Health Cohort.

	Men				Women			
	Observed	Multiple imputation	Inverse Probability Weighing	Lost subjects considered non cases	Observed	Multiple imputation	Inverse Probability Weighing	Lost subjects considered non cases
<b>Socioeconomic status<sup>a</sup></b>								
Unskilled workers	1	1	1	1	1	1	1	1
Skilled workers	1.30 (1.02, 1.66)	1.17 (0.94, 1.45)	1.28 (0.99, 1.65)	1.39 (1.09, 1.76)	0.85 (0.69, 1.03)	0.91 (0.75, 1.10)	0.83 (0.67, 1.03)	0.91 (0.80, 1.11)
Lower non-manual	1.29 (1.00, 1.66)	1.17 (0.93, 1.47)	1.31 (1.00, 1.73)	1.49 (1.15, 1.92)	0.76 (0.64, 0.90)	0.85 (0.72, 1.01)	0.70 (0.59, 0.85)	0.80 (0.72, 0.90)
Intermediate non-manual	0.97 (0.78, 1.19)	0.96 (0.80, 1.16)	0.99 (0.79, 1.25)	1.19 (0.97, 1.48)	0.70 (0.60, 0.82)	0.81 (0.69, 0.94)	0.70 (0.59, 0.82)	0.77 (0.69, 0.85)
Higher non-manual	0.97 (0.79, 1.20)	0.98 (0.83, 1.17)	0.99 (0.79, 1.24)	1.20 (0.98, 1.48)	0.60 (0.51, 0.71)	0.73 (0.62, 0.85)	0.63 (0.52, 0.74)	0.67 (0.60, 0.75)
Self employed	1.06 (0.84, 1.35)	1.00 (0.84, 1.27)	1.06 (0.82, 1.37)	1.14 (0.90, 1.44)	0.86 (0.69, 1.07)	0.95 (0.78, 1.16)	0.87 (0.69, 1.10)	0.89 (0.77, 1.04)
<b>Household load score<sup>a</sup></b>								
0	1	1	1	1	1	1	1	1
Low	1.04 (0.89, 1.23)	1.04 (0.89, 1.21)	1.02 (0.86, 1.21)	1.31 (1.11, 1.54)	0.81 (0.70, 0.94)	0.92 (0.79, 1.07)	0.80 (0.69, 0.94)	0.74 (0.67, 0.83)
Medium	0.98 (0.81, 1.19)	0.98 (0.82, 1.17)	0.96 (0.79, 1.17)	1.24 (1.03, 1.50)	0.84 (0.71, 0.99)	0.95 (0.81, 1.12)	0.84 (0.71, 1.00)	0.77 (0.68, 0.86)
High	1.43 (1.07, 1.90)	1.24 (0.94, 1.64)	1.39 (1.03, 1.89)	1.73 (1.30, 2.31)	0.95 (0.76, 1.18)	1.03 (0.83, 1.26)	0.92 (0.73, 1.15)	0.84 (0.72, 0.97)
<b>Job strain level<sup>b</sup></b>								
Low strain	1	1	1	1	1	1	1	1
Active job	1.23 (1.04, 1.46)	1.16 (0.99, 1.36)	1.24 (1.03, 1.49)	1.30 (1.09, 1.54)	1.06 (0.92, 1.22)	1.06 (0.92, 1.22)	1.10 (0.95, 1.28)	1.02 (0.92, 1.13)
Passive job	0.98 (0.75, 1.28)	0.99 (0.79, 1.24)	0.96 (0.72, 1.28)	0.89 (0.68, 1.16)	1.21 (1.02, 1.43)	1.15 (0.97, 1.35)	1.16 (0.96, 1.40)	1.11 (0.99, 1.24)
High strain	1.62 (0.97, 2.70)	1.39 (0.86, 2.23)	1.34 (0.77, 2.34)	1.61 (0.96, 2.69)	1.55 (1.09, 2.20)	1.31 (0.93, 1.84)	1.57 (1.07, 2.32)	1.35 (1.06, 1.72)

<sup>a</sup> adjusted for age and home/family effect by job demands; <sup>b</sup> adjusted for age and perceived stress. Household load scoring system: shared household with children aged <12 years (0.2 points), hours per week of domestic work, excluding occupational work (1-3 points), hours per week dedicated to the care of elderly relatives (0-3 points), social support (1 point). Total scoring: low = 1-2, medium = 3-4, high = ≥ 5.



**ANEXO IV:**  
**ARTIGO SOBRE NIVEL SOCIOECONÓMICO E**  
**EMPEORAMENTO DA DOR CRÓNICA**





ARTICLE IN PRESS

BJA

British Journal of Anaesthesia, xxx (xxx): xxx (xxxx)

doi: 10.1016/j.bja.2021.04.021

Advance Access Publication Date: xxx

Clinical Investigation

CLINICAL INVESTIGATION

## Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study

Jesús Prego-Domínguez<sup>1</sup>, Eva Skillgate<sup>2,3,4</sup>, Nicola Orsini<sup>5</sup> and Bahi Takkouche<sup>1,6,7,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>2</sup>Musculoskeletal & Sports Injury Epidemiology Center, Institute of Environmental Medicine, Sweden, <sup>3</sup>Naprapathögskolan-Scandinavian College of Naprapathic Manual Medicine, Stockholm, Sweden, <sup>4</sup>Department of Health Promotion Science, Sophiahemmet University, Stockholm, Sweden, <sup>5</sup>Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid, Spain and <sup>7</sup>Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

\*Corresponding author. E-mail: [bahi.takkouche@usc.es](mailto:bahi.takkouche@usc.es)

### Abstract

**Background:** Pain, specifically chronic pain, is a major public health issue worldwide with considerable health-related consequences and large economic impact. The relation between socioeconomic status and pain occurrence is well established. However, little is known on the relation between socioeconomic factors and worsening of pain, including progression from non-chronic pain to chronic pain.

**Methods:** To assess the relation between socioeconomic status and pain worsening, we used the Stockholm Public Health Cohort Study from 2006 to 2014 and analysed data of 9721 participants who completed follow-up. The adjusted incidence rate ratios (IRRs) of moderate and severe pain worsening episodes were computed, using a pain amplification model, which encompasses spreading, somatisation, and psychological distress components. Multiple imputation analysis was performed subsequently to adjust for cohort attrition.

**Results:** Compared with non-skilled workers, self-employed subjects (IRR=1.18; 95% confidence interval [CI], 1.01–1.39) and non-manual employees were at higher risk of moderate worsening (lower non-manual employees: IRR=1.21; 95% CI, 1.03–1.41; intermediate non-manual employees: IRR=1.26; 95% CI, 1.10–1.44; higher non-manual employees: IRR=1.25; 95% CI, 1.08–1.45). This risk increase was limited to worsening starting at stage 0 (non-chronic pain). No association was found between socioeconomic status and severe pain worsening.

**Conclusion:** Our results support a moderate association between intermediate and high socioeconomic status, and moderate pain worsening. This association could be explained by the heterogeneous composition of the socioeconomic variable used in this cohort, and by changes in exposure and other time-varying covariables' status during follow-up.

**Keywords:** chronic pain; cohort study; socioeconomic status; Sweden; worsening

#### Editor's key points

- Better understanding is needed of factors contributing to acute to chronic pain progression, or exacerbation of chronic pain.
- Using a large population database, with longitudinal follow-up on chronic pain over an 8-yr period, the influence of socioeconomic status on pain progression and its impact was studied.

- Nearly 10 000 people had longitudinal data for analysis, with non-skilled workers at lower risk of moderate (but not severe) pain worsening compared with skilled and non-manual workers.
- Further work is warranted to understand the role of socioeconomic status on pain progression, accounting for the effect of selection in survey-based cohorts.

Received: 21 December 2020 Accepted: 5 April 2021

© 2021 British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

For Permissions, please email: [permissions@elsevier.com](mailto:permissions@elsevier.com)

The importance of chronic pain (CP), defined as persistent or recurrent pain that lasts more than 3 months,<sup>1</sup> as a public health issue is reflected in its prevalence: 19–40% of the European population suffer from CP.<sup>2,3</sup> This high prevalence is found across different regions worldwide including Sweden.<sup>4,5</sup> The social implications of pain are not less important, as low back pain and headache represent the leading causes of years lived with disability worldwide for both sexes, and many other CP or CP-related conditions are included among the 10 main contributors to this indicator.<sup>6</sup> Furthermore, the economic burden of this condition is overwhelming: the costs of pain in the USA range between \$560 and \$635 billion annually, larger than those of heart disease, cancer, or diabetes.<sup>7</sup> In Sweden, this cost is €32 billion, equivalent to one-tenth of the gross domestic product.<sup>8</sup>

High rates of mental health impairment, disability, and adverse economic consequences are reported by patients suffering from severe pain conditions such as fibromyalgia or chronic widespread pain.<sup>9</sup> These conditions usually begin as chronic local or regional pain (CRP), and then spread to other sites of the body. The duration, frequency, or both of pain episodes increase, leading to physical exhaustion and psychological distress. To date, epidemiologic research on the determinants of the extension of local pain to severe forms of the syndrome is scarce. Several factors, such as female sex, older age, or depressed mood, have been proposed,<sup>10,11</sup> but the need for further evidence on these and other determinants has been emphasised.<sup>10</sup>

Socioeconomic status (SES) is frequently cited as an important predictor of the onset, severity, and associated complications of pain.<sup>12</sup> Previous studies found that both CP prevalence and CP-associated disability prevalence are twice as high in low- and middle-income populations as in high-income countries.<sup>13</sup> Moreover, large prospective cohort studies found positive associations between lower strata of SES and both CP occurrence and CP severity.<sup>14,15</sup> So far, few studies have assessed the relationship between SES and the process of pain chronification, spreading to multiple body sites, or both, and to the mental health domain.<sup>10</sup> In this study, we assess the relationship between SES and pain worsening, in a prospective cohort study, carried out in a Stockholm County population.

## Methods

### Study population and questionnaire

In this study, we used data from the Stockholm Public Health Cohort (SPHC), a health survey-based study reporting data from the Stockholm County Council, focusing on an urban region with approximately 1.4 million inhabitants. The details on the design of this study have been reported elsewhere.<sup>16</sup> Records show that more than 115 000 adults (>18 yr) randomly sampled from the county population were followed every 4 yr from 2002 to 2014 to assess a vast array of diseases and their determinants.

For our study, we used the second wave of the cohort, in which postal and web-based questionnaires were sent in 2006 to 56 634 randomly selected participants after stratification by sex and residential area. Out of the 34 707 (61%) respondents who answered at baseline in 2006, reported pain at any location, and were followed until 2014, we managed to obtain complete data on SES and pain progression for 9721 individuals (Fig. 1).

Pain status in 2006, 2010, and 2014 was assessed using three questions that consisted in determining whether, in the past 6 months, respondents had pain in three possible locations: neck, shoulders, or arms; hips, thighs, or knees; and low back pain. The five possible answers were: (a) 'No', (b) 'Yes, a few days in the past six months', (c) 'Yes, a few days per month', (d) 'Yes, a few days per week', and (e) 'Yes, every day'. The individuals who reported at least occasional pain – that is those who answered 'b', 'c', 'd', or 'e' – in 2006 or 2010 formed the baseline population, and were followed until study termination. Participants who reported no pain at any location, neither at baseline nor in 2010 ( $n=3119$ ), and those without SES information at baseline ( $n=3684$ ) were not further considered.

### Exposure assessment

SES at baseline was determined via the Swedish Socioeconomic Classification (developed by Statistics Sweden),<sup>17</sup> which divides individuals into six socioeconomic categories according to their current (or previous for non-working individuals) occupational status: unskilled workers, skilled workers, lower non-manual employees, intermediate non-manual employees, higher non-manual employees, and self-employed. This classification is based on three aspects: (1) the position

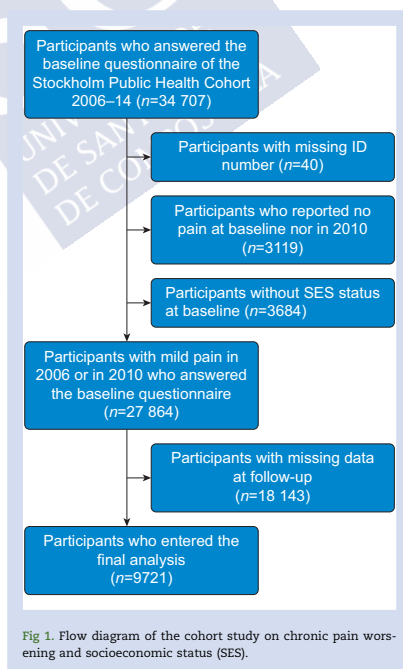


Fig. 1. Flow diagram of the cohort study on chronic pain worsening and socioeconomic status (SES).

in the production process, that is ownership or non-ownership of the means of production and place in the organisational structure; (2) resources such as education and work experience necessary to the job; and (3) prestige related to the occupation. The classification is then a mixture of these features.<sup>18</sup>

### Outcome assessment

Pain worsening was measured following the 'pain amplification' model, described by Raspe and colleagues,<sup>19</sup> and adapted to our setting. In this model, the extension (or 'amplification') of local pain is assessed through three dimensions: extension of pain in time or body locations (P), presence of additional bodily complaints (somatisation) or lack of vitality (C), and psychological distress, comprised by depressiveness and catastrophising (D). Each dimension is scored or labelled 0 or 1 as explained below, following a Guttman scale in a similar fashion to the TNM tumour staging used in oncology. As an example, a code P1C1D1 denotes pain with temporal extension, regional extension, or both, increased bodily complaints, and psychological distress.

In our study, the items included in each dimension were defined as follows.

#### Pain extension (P)

(a) Temporal extension of pain: coded '1' when the reported pain frequency increased from occasional to regular; (b) regional extension of pain: coded '1' if the pain was reported on more than one anatomical location simultaneously. If one of the items was graded '1', then this dimension was coded P1.

#### Bodily complaints (C)

This dimension encompassed five components frequently included in questionnaires and studies about somatoform disorders or medically unexplained symptoms.<sup>20</sup> We used two items from a subscale of the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D) that assesses the self-perceived health-related quality of life and are related to pain and anxiety/depression.<sup>21</sup> The remaining three components correspond to self-reported functional symptoms: fatigue (used as a proxy for lack of vitality), sleep disorders, and headache.

The complete dimension was scored 1, and thus labelled C1, if either the fatigue item or at least three of the four remaining items were reported as present.

#### Psychological distress (D)

The assessment of this dimension was based on the scoring of the 12-item version of the General Health Questionnaire, an instrument widely used in Public Health to measure psychological distress,<sup>22</sup> that was previously validated in the Swedish population.<sup>23</sup>

Psychological distress was found to be associated with common psychiatric disorders and catastrophising.<sup>23,24</sup> A score  $\geq 3$ , indicative of significant psychological distress, was coded as 1 and, in this case, the dimension was labelled as D1. If the global score was  $< 3$ , the dimension was labelled as D0.

#### Grading of pain worsening

We established two levels of pain worsening according to the increase in staging during follow-up. An increase of one stage

during follow-up (e.g. from P0C0D0 to P1C0D0) was considered 'moderate worsening', whereas an increase of two or more stages (e.g. from P0C0D0 to P1C1D0) was considered 'severe worsening'.

### Confounding assessment

Based on previous epidemiologic reviews on risk factors of pain,<sup>25,26</sup> the following covariates were assessed as potential confounders: sex, age, BMI, long-term illness, comorbidities (diabetes, asthma, lung disease, rheumatoid arthritis, depression, chronic fatigue/burnout), physical activity, smoking status, alcohol consumption, stress level, physical exertion at work in the past 12 months, whether or not family life was negatively affected by job demands, and vice versa. They were introduced in the model if they modified the incidence rate ratio (IRR) of the main exposure by more than 10%.<sup>27</sup>

### Statistical analysis

Person-time was calculated from the date of administration of the baseline questionnaire until occurrence of pain worsening, loss to follow-up, or end of the study, whichever occurred first. Assuming constant incidence during that period, cases of pain worsening were assigned half of the period elapsed between the last contact and the occurrence of the worsening. Only complete cases were included in the analysis. Observations with missing data of exposure or outcome were not included in the analysis, but subsequent analyses were used to assess the effect of missing data on the results.

We used Poisson regression to estimate IRRs of pain worsening and their 95% confidence intervals (CIs) in relation to SES. The final analysis was adjusted for sex, age, and physical exertion at work.

We also performed stratified analyses by initial stage, both for moderate and severe worsening. The progression from stage 0 (local, non-chronic pain) to stage 1 (extended pain, chronic pain, or both) was established as the first stratum, and worsening from stage 1 to stage 2 or 3 (i.e. from 'plain' chronic pain to chronic pain with somatic distress, psychological distress, or both) as the second stratum.

To assess the possible influence of loss to follow-up on the results, we performed multiple imputation analyses for moderate and severe worsening, both for general and stratified analyses, using the multiple imputation by chained equations (MICE) procedure.<sup>28</sup> We set 40 dataset imputations, which were then pooled into a single IRR estimate, using the same covariables as the complete-case analysis.<sup>29</sup>

All analyses were performed with STATA/MP software version 15.1 (Stata Corp. LLC, College Station, TX, USA).

### Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request or may be uploaded to a repository.

### Results

A total of 9721 individuals were analysed. The mean age of the population was 49 yr for men and 48 yr for women, with age groups evenly distributed across sexes (Table 1).

The non-manual employees' category represented nearly two-thirds of the study population, with a majority of women

Table 1 Characteristics of the population of the study of pain worsening in the Stockholm Public Health Cohort ( $n=9721$ ). \*Determined by Global Health Questionnaire score  $>3$ . Stage 1 includes only subjects with no psychological distress. Stage 3 includes only subjects with psychological distress.

Variable	Mean age (yr)	Female n (%)	BM (mean)	Diabetes n (%)	Depression n (%)	Asthma n (%)	Dyslipidaemia n (%)	Psychological distress* n (%)	Heavy physical exertion at work n (%)
Socioeconomic status									
Unskilled workers	48	1164 (65.39)	25.88	111 (6.28)	410 (23.54)	166 (9.48)	251 (14.37)	460 (26.15)	270 (24.28)
Skilled workers	50	720 (51.14)	26.02	81 (5.81)	232 (16.90)	157 (11.27)	203 (14.67)	293 (21.09)	299 (33.22)
Lower non-manual employees	52	1281 (79.81)	25.71	100 (6.27)	322 (20.42)	156 (9.84)	253 (15.99)	360 (22.63)	29 (2.94)
Intermediate non-manual employees	52	1502 (65.36)	25.11	95 (4.16)	363 (16.01)	226 (9.94)	304 (13.37)	483 (21.26)	57 (3.66)
Higher non-manual employees	51	947 (55.54)	24.88	82 (4.85)	260 (15.41)	152 (9.02)	231 (13.69)	376 (22.17)	4 (0.33)
Self-employed	52	400 (43.24)	25.61	64 (6.95)	116 (12.75)	84 (9.20)	122 (13.32)	164 (17.90)	125 (18.36)
Pain stage at baseline									
0	47	2592 (66.90)	24.94	171 (3.77)	617 (13.67)	357 (7.89)	481 (10.64)	815 (18.05)	337 (9.95)
1	57	1015 (68.70)	25.93	111 (6.44)	120 (7.00)	152 (8.88)	277 (16.22)	0 (0)	142 (14.45)
2	54	1563 (68.37)	25.99	183 (8.05)	491 (21.94)	283 (12.53)	417 (18.53)	203 (9.03)	194 (14.24)
3	49	818 (73.63)	26.04	67 (6.09)	471 (43.96)	147 (13.46)	187 (17.16)	1111 (100)	110 (15.65)

in the low and intermediate categories. Depression and psychological distress were more frequently reported by unskilled workers and lower non-manual employees, whereas manual workers and self-employed accounted for 76% of the heavy physical exertion at work. At baseline only one-third of the population, mostly women, had a pain staging  $>0$ .

Those individuals from the baseline population who did not report enough information to completely assess their pain staging during the follow-up were excluded from the final analysis. Although the magnitude of the differences between participants with complete follow-up and those with missing data at follow-up is small, in general, respondents with missing data at follow-up present a higher proportion of men, and are younger and healthier than those with complete follow-up (Supplementary Table S1).

We observed 3622 new cases of moderate worsening during the follow-up, representing 53 964 person-yr and an overall incidence rate of  $0.067 \text{ yr}^{-1}$ , and 2548 cases of severe worsening, accounting for 58 636 person-yr, and yielding an incidence of  $0.044 \text{ yr}^{-1}$ .

Positive associations with moderate pain worsening were found for all non-manual employees' categories, compared with unskilled workers: lower non-manual employees (IRR=1.21; 95% CI, 1.03–1.41), intermediate non-manual employees (IRR=1.26; 95% CI, 1.10–1.44), and higher non-manual employees (IRR=1.25; 95% CI, 1.08–1.45). Furthermore, the self-employed category yielded an IRR of 1.18 (95% CI, 1.01–1.39). For severe pain worsening, the results did not show relevant associations with any of the SES categories. The results of the main analyses are shown in Table 2.

The stratified analysis by initial stage of pain showed that the effect of intermediate and high SES was limited to worsening starting from stage 0, which represents local and non-chronic pain. The magnitude of the associations observed is higher than that of the main analysis: lower non-manual employees (IRR=1.33; 95% CI, 1.08–1.63), intermediate non-manual employees (IRR=1.54; 95% CI, 1.29–1.85), higher non-manual employees (IRR=1.69; 95% CI, 1.39–2.05), and self-employed (IRR=1.40; 95% CI, 1.14–1.72). No effect was observed for worsening starting at stage 1 or higher, that is for already chronified and extended pain (Table 3).

The magnitude of these associations was lower in worsening starting from stage 0 when multiple imputation was implemented: intermediate non-manual employees: IRR=1.14 (95% CI, 1.00–1.30) and higher non-manual employees: IRR=1.15 (95% CI, 1.00–1.33) (Table 3).

## Discussion

The results of our study indicate that intermediate and high SES levels are associated with moderate worsening of pain, represented by the progression from local non-chronic pain to chronic or extended pain. Conversely, SES does not seem to be linked to severe worsening, represented by the transition from localised pain, chronic or not, to extensive and complex syndromes with somatic and psychological involvement.

The results of our study cannot easily compare with those of previous reports owing to the lack of research on the relation between SES and pain worsening. However, our results diverge from those assessing the association between SES and occurrence of CP. Indeed, in previous longitudinal studies, an inverse relationship with SES has been found for



## ARTICLE IN PRESS

Socioeconomic status and pain worsening | 5

**Table 2** Incidence rate ratios (IRRs) and 95% confidence intervals (CIs) of pain worsening related to socioeconomic status in the Stockholm Public Health Cohort. <sup>a</sup>Adjusted for sex, age, and physical exertion at work.

	No. of cases/years at risk	Crude IRR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> IRR (95% CI)
<b>Moderate worsening</b>			
Unskilled workers	605/1498	1 (reference)	1 (reference)
Skilled workers	484/1136	1.01 (0.90–1.14)	1.02 (0.88–1.18)
Lower non-manual employees	580/1400	1.06 (0.95–1.19)	1.21 (1.03–1.41)
Intermediate non-manual employees	905/2122	1.19 (1.07–1.32)	1.26 (1.10–1.44)
Higher non-manual employees	679/1546	1.24 (1.11–1.38)	1.25 (1.08–1.45)
Self-employed	369/878	1.24 (1.09–1.41)	1.18 (1.01–1.39)
<b>Severe worsening</b>			
Unskilled workers	451/1190	1 (reference)	1 (reference)
Skilled workers	321/854	0.87 (0.75–1.00)	0.93 (0.79–1.10)
Lower non-manual employees	433/1190	1.04 (0.92–1.19)	0.99 (0.83–1.18)
Intermediate non-manual employees	604/1684	1.02 (0.90–1.15)	0.98 (0.84–1.14)
Higher non-manual employees	497/1350	1.20 (1.05–1.36)	1.03 (0.87–1.22)
Self-employed	242/656	1.02 (0.88–1.20)	1.02 (0.85–1.23)

CP occurrence, including that of chronic widespread pain and chronic musculoskeletal pain.<sup>14,30</sup> A recent cohort study reported that SES factors, such as low educational level or being an immigrant, were predictors of pain sensitivity and pain intensity, but not of pain spreading.<sup>11</sup> Our study is based on the SES classification officially implemented in Sweden. This classification has been subject to criticism by sociologists and epidemiologists.<sup>31</sup> Indeed, this classification based on job description may fail to describe the complex concept of SES that entails a mixture of income, educational level, and job category. Using other SES classification schemes might have yielded different results from the ones we have obtained. Furthermore, recent sociological studies of the Swedish population have revealed the existence of a gap between objective class position and self-assessed perception of social status. In addition, this perception is different through sexes.<sup>32</sup> Moreover, our study was based on SES levels collected at baseline. Changes in the economic status occurring during the 12 yr of follow-up were not registered.

The fact that the effect of higher SES levels on worsening is limited to moderate exacerbation of localised pain, through

anatomical or temporal progression but not through somatic or psychological worsening, is thought provoking. We hypothesise that moderate worsening and severe aggravation represent two separate entities that do not forcibly share the same determinants. Using a concept similar to that used in carcinogenesis, high levels of SES would play the role of initiators of the worsening process, starting at the lowest stage of the disease, whereas other variables, such as genetic and psychological factors, would play the role of promoters or progressor agents in causing severe forms of worsening that include psychological distress components. This hypothesis is partially supported by the results of recent epidemiologic studies which showed that SES elements are determinants of pain occurrence but are, in general, poor predictors of pain spreading.<sup>11</sup> On the contrary, psychological factors at baseline and genetic factors, including rs12654778 and rs1042713 polymorphisms in the genes encoding the neuroendocrine beta2-adrenergic receptors, are more likely to be linked to pain spreading as shown by previous studies.<sup>33,34</sup>

The major strengths of this study reside on the large sample size, its representativeness of the Stockholm area

**Table 3** Stratified analyses by initial stage of pain worsening in the Stockholm Public Health Cohort. <sup>a</sup>Adjusted for sex, age, and physical exertion at work. IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval.

	Worsening starting from stage 0		Worsening starting from stage 1 or above	
	Adjusted IRR <sup>a</sup> (95% CI)	Multiple imputation analysis	Adjusted IRR <sup>a</sup> (95% CI)	Multiple imputation analysis
<b>Mild worsening</b>				
Unskilled workers	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
Skilled workers	1.12 (0.92–1.37)	1.04 (0.89–1.21)	0.90 (0.71–1.13)	0.96 (0.80–1.15)
Lower non-manual employees	1.33 (1.08–1.63)	1.10 (0.95–1.28)	1.09 (0.86–1.37)	1.02 (0.85–1.21)
Intermediate non-manual employees	1.54 (1.29–1.85)	1.14 (1.00–1.30)	0.97 (0.78–1.20)	0.99 (0.84–1.16)
Higher non-manual employees	1.69 (1.39–2.05)	1.15 (1.00–1.33)	0.70 (0.54–0.91)	0.92 (0.78–1.09)
Self-employed	1.40 (1.14–1.72)	1.12 (0.96–1.30)	0.96 (0.74–1.24)	0.98 (0.82–1.17)
<b>Severe worsening</b>				
Unskilled workers	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
Skilled workers	0.92 (0.77–1.09)	0.97 (0.84–1.12)	0.93 (0.47–1.81)	0.97 (0.61–1.55)
Lower non-manual employees	0.95 (0.79–1.13)	0.98 (0.85–1.13)	1.12 (0.57–2.22)	1.04 (0.67–1.62)
Intermediate non-manual employees	0.95 (0.81–1.11)	0.97 (0.85–1.10)	0.87 (0.46–1.64)	0.96 (0.62–1.48)
Higher non-manual employees	0.98 (0.82–1.17)	0.96 (0.83–1.10)	1.17 (0.59–2.35)	1.04 (0.67–1.64)
Self-employed	0.99 (0.82–1.20)	0.99 (0.85–1.14)	0.92 (0.42–2.01)	0.94 (0.57–1.55)

population, and the exhaustive baseline questionnaire capable of assessing multiple potential confounders. However, several limitations can affect the interpretation of the results and should be considered. The assessment of pain characteristics and comorbidities is based on self-reported data. Although this assessment lacks, to some extent, the sophisticated approach of a specialised medical consultation, it is nonetheless based on fully validated international questionnaires.

Although it is unlikely that they represent confounders in our study, some unmeasured factors, such as the genetic polymorphisms mentioned earlier, may play the role of effect modifiers in the SES–pain worsening relation. The effect may then be different if individuals harbour these polymorphisms or not.

Generalisability may be limited by non-participation in the study. Individuals who were invited to participate but did not respond were more likely to be men, younger than 45 yr, born outside Sweden, and with lower education and income than the other participants.<sup>16</sup>

Furthermore, as a substantial proportion of the baseline population had missing data at follow-up, selection bias may have occurred as partial respondents have a higher proportion of men, and are younger and healthier than those with complete follow-up.

### Conclusions

Our study provides evidence for a modest effect of medium to high SES on moderate pain worsening, limited to localised painful conditions with no psychological distress. Future research should disentangle the role of the components of the SES concept and assess these factors and psychological and psychosocial determinants both at baseline and during follow-up in longitudinal studies.

### Authors' contributions

Statistical analyses: JP, BT

All authors contributed to the design of the study and interpretation of the data. They also reviewed critically and approved the final version of the manuscript.

### Ethics approval

The constitution of the cohort was approved by the Stockholm Regional Ethical Review Board (Dnr 2010/1879-31/5; Dnr 2007/545-31).

### Acknowledgements

The authors thank Cecilia Magnusson, from the Karolinska Institutet, for support in the preparation of the research project. They also thank Peter Fredlund, from the Karolinska Institutet, for technical support in the management of the Stockholm Public Health Cohort database.

### Declarations of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Funding

Regional Ministry of Education, Universities and Vocational Training, Santiago de Compostela, Spain, ED431C 2018/20.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.04.021>.

### References

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain* 2019; **160**: 19–27.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; **10**: 287–333.
3. Todd A, McNamara CL, Balaj M, et al. The European epidemic: pain prevalence and socioeconomic inequalities in pain across 19 European countries. *Eur J Pain* 2019; **23**: 1425–36.
4. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep* 2019; **4**: e779.
5. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat* 2012; **2012**: 371248.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; **392**: 1789–858.
7. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012; **13**: 715–24.
8. Gustavsson A, Björkman J, Ljungcrantz C, et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain—register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 2012; **16**: 289–99.
9. Leadley RM, Armstrong N, Lee YC, Allen A, Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012; **26**: 310–25.
10. Larsson B, Björk J, Börsbo B, Gerdle B. A systematic review of risk factors associated with transitioning from regional musculoskeletal pain to chronic widespread pain. *Eur J Pain* 2012; **16**: 1084–93.
11. Larsson B, Dragioti E, Grimby-Ekman A, Gerdle B, Björk J. Predictors of chronic pain intensity, spread, and sensitivity in the general population: a two-year follow-up study from the SWEPAIn cohort. *J Rehabil Med* 2019; **51**: 183–92.
12. Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain* 2008; **136**: 235–8.
13. Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; **385**(Suppl. 2): S10.
14. Macfarlane GJ, Norrie G, Atherton K, Power C, Jones GT. The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: results

- from the 1958 British Birth Cohort Study. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 1591–5
15. Palmlöf L, Skillgate E, Alfredsson L, et al. Does income matter for troublesome neck pain? A population-based study on risk and prognosis. *J Epidemiol Community Health* 2012; **66**: 1063–70
  16. Svensson AC, Fredlund P, Laflamme L, et al. Cohort profile: the Stockholm public health cohort. *Int J Epidemiol* 2013; **42**: 1263–72
  17. Statistics Sweden. *Swedish socioeconomic classification*. Örebro: Statistics Sweden; 1982
  18. Gouiedo L. The Swedish socio-economic classification: rationale and fields of application. *Int Classif* 1988; **15**: 73–84
  19. Raspe H, Hüppe A, Matthis C. Theorien und Modelle der Chronifizierung: auf dem Weg zu einer erweiterten Definition chronischer Rückenschmerzen [Theories and models of chronicity: on the way to a broader definition of chronic back pain.]. *Schmerz* 2003; **17**: 359–66
  20. Zijlema WL, Stolk RP, Löwe B, et al. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res* 2013; **74**: 459–68
  21. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; **37**: 53–72
  22. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 1997; **27**: 191–7
  23. Kosidou K, Dalman C, Lundberg M, et al. Socioeconomic status and risk of psychological distress and depression in the Stockholm Public Health Cohort: a population-based study. *J Affect Disord* 2011; **134**: 160–7
  24. Cassar GE, Knowles S, Youssef GJ, et al. Examining the mediational role of psychological flexibility, pain catastrophizing, and visceral sensitivity in the relationship between psychological distress, irritable bowel symptom frequency, and quality of life. *Psychol Health Med* 2018; **23**: 1168–81
  25. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 2019; **123**: e273–83
  26. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 13–8
  27. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Publ Health* 1989; **79**: 340–9
  28. Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Surv Methodol* 2001; **27**: 85–96
  29. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci* 2007; **8**: 206–13
  30. Andorsen OF, Ahmed LA, Emaus N, Klouman E. A prospective cohort study on risk factors of musculoskeletal complaints (pain and/or stiffness) in a general population. The Tromsø study. *PLoS One* 2017; **12**, e0181417
  31. Olausson PO, Vågerö D. A Swedish classification into social classes based on census information and comparable to the British classification – a proposal. *J Off Stat* 1991; **7**: 93–103
  32. Karlsson L. Self-placement in the social structure of Sweden: the relationship between class identification and subjective social placement. *Crit Sociol* 2017; **43**: 1045–61
  33. Davies KA, Silman AJ, Macfarlane GJ, et al. The association between neighbourhood socio-economic status and the onset of chronic widespread pain: results from the EPI-FUND study. *Eur J Pain* 2009; **13**: 635–40
  34. Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, et al. Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 2010; **149**: 143–51

Handling editor: Lesley Colvin



